

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 12 月 27 日 (27.12.2001)

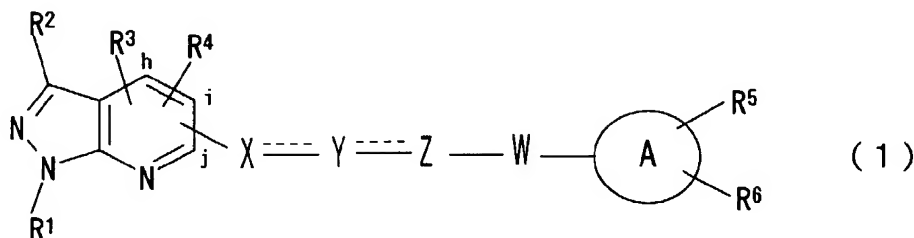
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/98301 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 471/04, A61K 31/437, 31/444, A61P 43/00, 1/16, 11/00, 13/12, 9/10
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/05187
- (22) 国際出願日: 2001 年 6 月 18 日 (18.06.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-185067 2000 年 6 月 20 日 (20.06.2000) JP
特願2001-070593 2001 年 3 月 13 日 (13.03.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP]; 〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 河崎 久 (KAWASAKI, Hisashi) [JP/JP]. 小澤 浩一 (OZAWA, Koichi) [JP/JP]. 山本和彦 (YAMAMOTO, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS DRUGS

(54) 発明の名称: ピラゾロピリジン化合物及びその医薬用途



(57) Abstract: Pyrazolopyridine compounds of the general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof act specifically on Edg-5, which is sphingosine-1-phosphate receptor, and thus are useful as fibrosis remedies: (1) wherein R¹, R² and R³ are each C₁₋₈ alkyl or the like; R⁴ is hydrogen or the like; R⁵ and R⁶ are each independently hydrogen, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, halogeno, or the like; X is NH-, -O-, -CH₂-, or the like; Y is NH- or the like; Z is CO- or the like; W is NH- or the like; and A is aryl, heteroaryl, or the like.

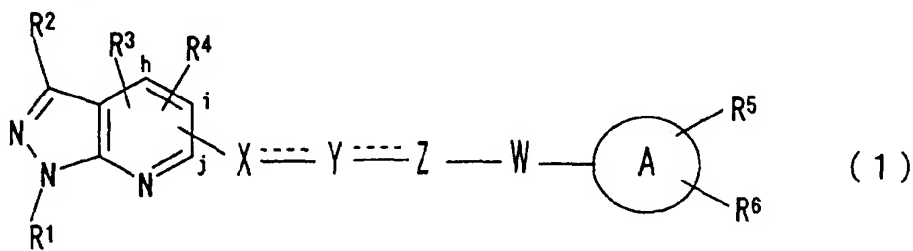
[続葉有]

WO 01/98301 A1



(57) 要約:

一般式 (1)



〔式中、R¹、R²及びR³は、C₁₋₈アルキル基等であり；R⁴は、水素原子等であり；R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子等であり；Xは、-NH-、-O-、-CH₂-等であり；Yは、-NH-等であり；Zは、-CO-等であり；Wは、-NH-等であり；環Aは、アリール基、ヘテロアリール基等である〕で表わされるピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩は、スフィンゴシン-1-リン酸受容体であるEdg-5に特異的に作用するため、線維症治療薬として有用である。

明細書

ピラゾロピリジン化合物及びその医薬用途

技術分野

本発明は、スフィンゴシン-1-リン酸（以下、「Sph-1-P」という）受容体拮抗作用を有する新規ピラゾロピリジン化合物及びその医薬用途に関する。更には、Sph-1-P受容体拮抗作用を有する化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる線維症治療薬に関する。より詳しくは、肝臓、腎臓、肺の線維症および血管平滑筋の肥厚による動脈硬化症治療効果を有する新規化合物及びその医薬用途に関する。

背景技術

細胞膜を構成する脂質は、グリセロリン脂質、コレステロールおよびスフィンゴ脂質に分けられる。更にこの中のスフィンゴ脂質は、大きく2種類より構成されている。それは主要リン脂質の一つであるスフィンゴミエリンと、ガングリオシドなどの糖鎖をセラミド骨格に結合した多様な糖脂質である。これらのスフィンゴ脂質は外部からの刺激を受けると、スフィンゴミエリナーゼ又はエンドグリカナーゼの酵素作用によって、細胞膜又はリソソーム中で分解を受けセラミドに変換され、さらにセラミダーゼの作用でスフィンゴシンに代謝される。このスフィンゴシンはスフィンゴシンキナーゼの作用を受けて、C1の水酸基がリン酸化されSph-1-Pとなる。このSph-1-Pも通常細胞内には蓄積せず、直ちにリアーゼによって分解され、ホスホエタノールアミンとパルミトアルデヒドに変えられる。このような細胞膜スフィンゴ脂質の代謝分解経路で生じる物質が、様々な機能を調節する因子であることが近年注目されてきた。

基本骨格にスフィンゴシンを持つこれらのスフィンゴ脂質の働きは、主に細胞内情報伝達に関与しており、特にセラミドやスフィンゴシンなどは重要なセカンドメッセンジャーとして細胞の増殖・分化・アポトーシスなどの細胞機能に関与していることが以前より知られていた。

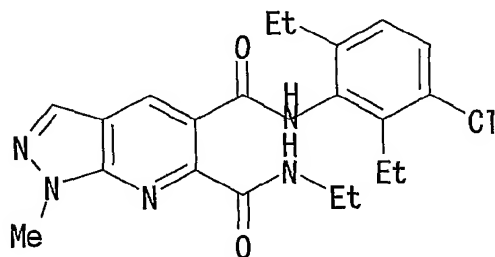
一方、Sph-1-Pは、分解酵素であるリアーゼを含まない血小板中に蓄積され、活性化に伴って放出されることが見出されていた。放出されたSph-1-Pはメラノーマ細胞などの癌細胞や血管平滑筋細胞のPDGF依存性の細胞運動を強く阻害する細胞運動制御因子としての機能、あるいは線維芽細胞に対する

増殖促進作用を有することが解明された。更には、種々の複雑な細胞反応の引き金となり、細胞内ストアからの Ca^{+} の放出、アクチン重合の調節、細胞死の阻止、MAPキナーゼシグナル伝達経路の調節を行うことも解明された。

更に、Sph-1-Pが細胞外より細胞表面の受容体を介して作用する、いわゆる細胞間メッセンジャーとしての機能が解明されつつある。例えば、Sph-1-Pが細胞内の IP_3 とは異なった部位からカルシウムを動員すること、pertussis toxin感受性G蛋白質に依存性と非依存性の両方の細胞機構が存在し、それらを通してMAPキナーゼの活性化やDNA合成の促進をもたらすことなどにより、作用点は細胞内ではなく細胞表面の受容体を介することが見出された。その受容体としては、Edg-1、Edg-3、Edg-5 (AGR16/H218)、Edg-6およびEdg-8遺伝子が近年クローニングされ、これらが特異的Sph-1-Pの受容体であることが報告された。その後の研究から、Edg-5は血管平滑筋、心臓、腎臓、肺、肝臓などに特異的に分布することが明らかになった。

本発明者らは、さらにSph-1-Pについて研究を行った結果、これらの臓器に対する病態モデルで、病態の進行に伴って、Edg-5のmRNAレベルでの増加が認められることを見出した。このことにより、Edg-5がそれぞれの臓器における疾患発現に関係していることが示唆された。このため、Edg-5に特異的に作用する化合物がEdg-5に関連する疾患（例えば、動脈硬化症；腎線維症、肺線維症、肝線維症）の優れた治療薬として開発される可能性が考えられ、またそのような化合物が望まれる。

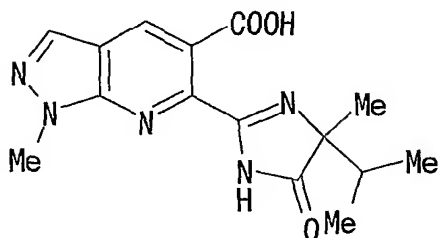
ところで、本願発明のごときピラゾロピリジン骨格を有する化合物としては、例えば、国際公開番号WO00/06549に、下式



で表される化合物が開示されているが、当該化合物が本願のごときSph-1-P

P受容体に対して特異的に拮抗作用を有することや、それらが線維症治療薬として有用であることの記載は全く無いばかりか、それらを示唆するデータの開示も全くない。又、当該文献においては、その用途として除草剤の開示はあるが、線維症治療薬の開示はなく、示唆すらない。

また、特開昭61-197580号公報には、下式



で表される化合物が開示されているが、当該化合物が本願のごときSph-1-P受容体に対して特異的に拮抗作用を有することや、それらが線維症治療薬として有用であることの記載は全く無いばかりか、それらを示唆するデータの開示も全くない。又、当該文献においては、その用途として除草剤の開示はあるが、線維症治療薬の開示はなく、示唆すらない。

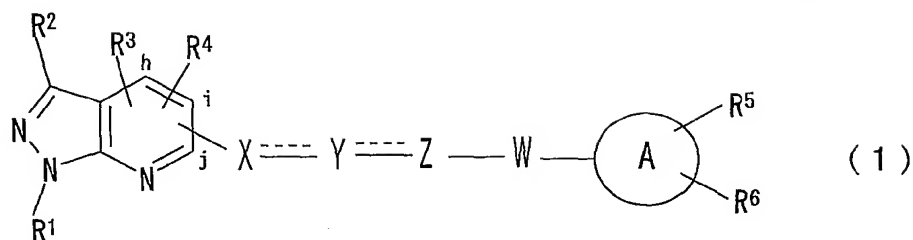
発明の開示

本発明は、上記課題に鑑み、スフィンゴシン-1-リン酸受容体(Edg-5)に特異的に拮抗することにより、本受容体に関連する疾患を治療することを目的とする。具体的には、スフィンゴシン-1-リン酸受容体(Edg-5)が関連して起こる肝線維症、肺線維症、腎線維症および動脈硬化症等の治療薬として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

本発明者らは、当該化合物を提供すべく鋭意検討を行った結果、下記一般式(1)で示されるピラゾロピリジン化合物およびその製薬上許容される塩が、スフィンゴシン-1-リン酸受容体(Edg-5)に特異的に拮抗することにより、肝線維症、肺線維症、腎線維症および動脈硬化症を治療することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

より詳しくは、下記1.乃至25.に示す通りである。

1. 一般式(1)



〔式中、

R^1 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基又は $-COR^7$ （ここで、 R^7 は、 C_{1-8} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基又は置換されていてもよいアラルキルオキシ基である）であり；

R^2 は、 C_{1-8} アルキル基又は置換されていてもよいアリール基であり；

R^3 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基又は置換されていてもよいアリール基であり；

R^4 は、水素原子又は C_{1-8} アルキル基であり；

R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、 C_{2-6} アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、ジ（ C_{1-8} アルキル）アミノ基、アシル基、水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、アルコキシアルキル基又は $-CONHR^8$ （ここで、 R^8 は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である）であり；

Xは、 $-N(R^9)-$ （ここで、 R^9 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基又は $-NHR^{10}$ （ここで、 R^{10} は、カルボキシ基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基である）である）、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ 又は $-CH(R^{11})-$ （ここで、 R^{11} は、水素原子又は C_{1-8} アルキル基である）であり；

Yは、 $-N(R^{12})-$ （ここで、 R^{12} は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、置換されていて

もよいアリールオキシカルボニル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は $-\text{CONHR}^{13}$ （ここで、 R^{13} は、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である）である）、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 又は単結合であり；

Zは、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 又は単結合であり；

Wは、 $-\text{N}(\text{R}^{14})-$ （ここで、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基又はヘテロアリール C_{1-8} アルキル基である）、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ （但し、窒素原子は環Aと結合する）、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}_2\text{H}_5-$ （但し、炭素原子は環Aと結合する）又は単結合であり；

は、二重結合又は一重結合であり；

環Aは、置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基又は C_{3-7} シクロアルキル基である〕で表わされるピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

2. R^1 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は $-\text{COR}^7$ （ここで、 R^7 は、 C_{1-6} アルキル基、アリール基、アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリールオキシ基又はアラルキルオキシ基である）であり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル基又はアリール基であり；

R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基又はアリール基であり；

R^4 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、 C_{2-6} アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、アシル基、水酸基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基又は $-\text{CONHR}^8$ （ここで、 R^8 はアリール基又はアラルキル基である）であり；

Xは、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ （ここで、 R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は $-\text{NH}$

R^{10} (ここで、 R^{10} は、カルボキシル基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基である)である)、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ 又は $-CH(R^{11})-$ (ここで、 R^{11} は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基である)であり；

Yは、 $-N(R^{12})-$ (ここで、 R^{12} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アラルキル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は $-CONHR^{13}$ (ここで、 R^{13} は、アリアル基又はアラルキル基である)である)、 $=N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 又は単結合であり；

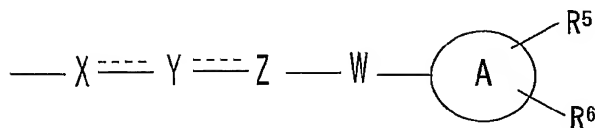
Zは、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は単結合であり；

Wは、 $-N(R^{14})-$ (ここで、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基又はヘテロアリアル C_{1-6} アルキル基である)、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ (但し、窒素原子は環Aと結合する)、 $-CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ (但し、炭素原子は環Aと結合する)又は単結合であり；

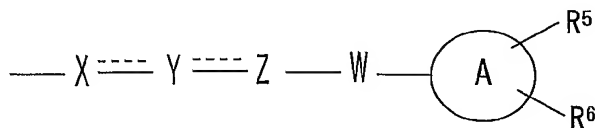
は、二重結合又は一重結合であり；

環Aは、アリアル基、ヘテロアリアル基又は C_{3-7} シクロアルキル基である、上記1. のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

3. R^3 、 R^4 および式



で表わされる置換基のピリジン環上の置換位置が、 R^3 がh位、 R^4 がi位、式



で表わされる置換基がj位である、上記2. のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

4. R^1 が C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 が C_{1-6} アルキル基であり、かつ R^4 が

水素原子である、上記 3. のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

5. Y が $-NH-$ 又は $=N-$ であり、Z が $-CO-$ であり、かつ W が $-NH-$ である、上記 4. のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

6. 環 A がアリール基である、上記 5. のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

7. アリール基がフェニル基である、上記 6. のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

8. 環 A がヘテロアリール基である、上記 5. のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

9. ヘテロアリール基がピリジル基又はチエニル基である、上記 8. のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

10. ヘテロアリール基がピリジル基である、上記 9. のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

11. X が $-NH-$ 又は $-N=$ である、上記 5. 乃至 10. のいずれかのピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

12. X が $-CH_2-$ である、上記 5. 乃至 10. のいずれかのピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

13. X が $-O-$ である、上記 5. 乃至 10. のいずれかのピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

14. N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2, 3-ジブロモチオフェン-5-イル) 尿素、

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素、

N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-プロピルピリジン-4-イル) 尿素、

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-プロピルピリジン-4-イ

ル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-イソプロピルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-イソブチルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-イソペンチルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-イソペンチルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-メトキシ-6-メチルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(3,5-ジメチルフェニル)尿素、

N-(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-(3-メチルヘキシル)ピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-(3-メチルヘキシル)ピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2,3-ジクロロチオフェン-5-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-ペンチルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-ペンチルピリジン-4-イル) 尿素、
N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-ヘキシルピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-ヘキシルピリジン-4-イル) 尿素、
N-(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-ブチル-6-クロロピリジン-4-イル) 尿素、
N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-フェニルピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-フェニルピリジン-4-イル) 尿素、
N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロチオフェン-4-イル) 尿素、
N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(3, 5-ジ(メトキシカルボニル) フェニル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-(2-フェニルエチル) ピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-(2-フェニルエチル) ピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-ブチルピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリ

ジン-6-イル) アミノ-N' - (3, 5-ジブロモフェニル) 尿素、
N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3, 5-ジブロモフェニル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3-ブロモ-2-メチルチオフェン-5-イル) 尿素、
N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-イソブチルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-ヘブチルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-ヘブチルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-((4-フルオロフェニル)メチル)ピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3-(メトキシメチル)-5-メチルフェニル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3-クロロフェニル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3, 5-ジクロロフェニル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3-ブロモフェニル) 尿素、
N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル)

ル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-エトキシピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2, 6-ジエトキシピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(6-ベンジルオキシ-2-クロロピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2, 6-ジメトキシピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-エチルピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2-クロロ-6-エチルピリジン-4-イル) 尿素、

1H-6-(((2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル) アミノ) カルボニルアゾ)-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

1H-6-(((2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) アミノ) カルボニルアゾ)

ー4ーイソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ [3, 4ーb] ピリジン、
Nー (1Hー4ーイソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ [3, 4ーb] ピリジンー6ーイル) メチルーN'ー (2, 6ージクロロピリジンー4ーイル) 尿素、
Nー (1Hー4ーイソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ [3, 4ーb] ピリジンー6ーイル) メチルーN'ー (3, 5ージクロロフェニル) 尿素、
Nー (1Hー4ーイソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ [3, 4ーb] ピリジンー6ーイル) メチルーN'ー (2ークロロー6ーエチルピリジンー4ーイル) 尿素、
Nー (1Hー4ーイソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ [3, 4ーb] ピリジンー6ーイル) メチルーN'ー (2ークロロー6ーメチルピリジンー4ーイル) 尿素、
Nー (1Hー4ーイソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ [3, 4ーb] ピリジンー6ーイル) オキシーN'ー (2, 6ージクロロピリジンー4ーイル) 尿素、
Nー (1Hー4ーイソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ [3, 4ーb] ピリジンー6ーイル) オキシーN'ー (3ークロロフェニル) 尿素、
Nー (1Hー4ーイソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ [3, 4ーb] ピリジンー6ーイル) オキシーN'ー (3ーブロモフェニル) 尿素および
Nー (1Hー4ーイソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ [3, 4ーb] ピリジンー6ーイル) オキシーN'ー (3, 5ージクロロフェニル) 尿素
からなる群より選ばれる上記1. のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

15. 上記1. 乃至14. のいずれかのピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体を含有してなる医薬組成物。

16. 上記1. 乃至14. のいずれかのピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有するスフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤。

17. 上記1. 乃至14. のいずれかのピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する線維症治療薬。

18. 上記1. 乃至14. のいずれかのピラゾロピリジン化合物又はその製薬

上許容される塩を有効成分として含有する肝線維症治療薬。

19. 上記1.乃至14.のいずれかのピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する肺線維症治療薬。

20. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗作用を有する化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる線維症治療薬。

21. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体がEdg-5である、上記20.の線維症治療薬。

22. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗作用を有する化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる肝線維症治療薬。

23. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体がEdg-5である、上記22.の肝線維症治療薬。

24. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗作用を有する化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる肺線維症治療薬。

25. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体がEdg-5である、上記24.の肺線維症治療薬。

本明細書において使用する各置換基の定義は次の通りである。

「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子である。
R⁵及びR⁶において好ましくは塩素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又は臭素原子である。

「C₁₋₈アルキル基」とは、炭素数1乃至8個、好ましくは1乃至6個の直鎖又は分枝してもよいアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、3-メチルヘキシル基又はオクチル基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝してもよいアルキル基である。特に好ましくはメチル基、エチル基又はイソプロピル基である。R¹において好ましくはメチル基であり、R²において好ましくはメチル基又はtert-ブチル基であり、R³において好ましくはメチル基、エチル基、tert-ブチル基、イソブ

チル基又はイソプロピル基であり、 R^4 において好ましくはメチル基であり、 R^5 及び R^6 において好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、3-メチルヘキシル基、ヘプチル基又はオクチル基であり、 R^7 において好ましくはメチル基又はエチル基であり、 R^9 において好ましくは C_{1-4} アルキル基（特に好ましくはメチル基）であり、 R^{11} において好ましくは C_{1-4} アルキル基（特に好ましくはメチル基）であり、 R^{12} において好ましくはメチル基であり、 R^{14} において好ましくはメチル基である。

「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐してもよいアルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基であり、好ましくは炭素数1乃至4個の直鎖又は分岐してもよいアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基）である。特に好ましくはメトキシ基又はエトキシ基である。 R^3 において好ましくはメトキシ基であり、 R^5 及び R^6 において好ましくはメトキシ基又はエトキシ基であり、 R^7 において好ましくはメトキシ基である。

「アルコキシアルキル基」とは、アルコキシ部が上記アルコキシ基と同義であり、かつアルキル部が上記アルキル基と同義であるアルコキシアルキル基であり、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、ブトキシメチル基、ペンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル基、エトキシエチル基などが挙げられる。 R^5 および R^6 において好ましくはメトキシメチル基である。

「 C_{2-6} アルコシカルボニル基」とは、メトシカルボニル基、エトシカルボニル基、プロポシカルボニル基、イソプロポシカルボニル基、ブトシカルボニル基、イソブトシカルボニル基又はtert-ブトシカルボニル基等のアルキル部が炭素数1乃至5個であるアルコシカルボニル基を表す。好ましくはメトシカルボニル基、エトシカルボニル基又はtert-ブトシカルボニル基である。 R^3 、 R^5 及び R^6 において好ましくはメトシカルボニル基であり、 R^{10} において好ましくはメトシカルボニル基又はエトシカルボニル

基であり、 R^{12} において好ましくはメトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基である。

「ハロアルキル基」とは、上記 C_{1-8} アルキル基が上記ハロゲン原子で置換されたものであり、例えばクロロメチル基、ブロモメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、トリクロロエチル基、ペンタフルオロプロピル基又はクロロブチル基等であり、好ましくはクロロメチル基、ブロモメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基又はトリクロロメチル基である。特に好ましくはトリフルオロメチル基である。 R^3 、 R^5 及び R^6 において好ましくはトリフルオロメチル基又はジフルオロメチル基である。

「 C_{2-6} アルキニル基」とは、炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝してもよいアルキニル基であり、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基等であり、好ましくは炭素数2乃至4個の直鎖又は分枝してもよいアルキニル基である。 R^5 及び R^6 において好ましくはエチニル基である。

「 C_{1-8} アルキルアミノ基」とは、炭素数1乃至8個、好ましくは1乃至6個のアルキル基で一置換されたアミノ基を表し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等である。好ましくはメチルアミノ基又はエチルアミノ基等である。 R^5 及び R^6 において好ましくはメチルアミノ基又はエチルアミノ基である。

「ジ(C_{1-8} アルキル)アミノ基」とは、炭素数1乃至8個、好ましくは1乃至6個のアルキル基で二置換されたアミノ基を表し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等であり、好ましくはジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基等である。 R^5 及び R^6 において好ましくはジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基である。

「アシル基」とは、炭素数1のホルミル基；炭素数2乃至6個のアルカノイル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基若しくはピバロイル基等）；又はアリール基上に1乃至3個の置換基を有してもよいアロイル基（例えば、ベンゾイル基等；ここでいう置換基とは、下記「アリール基」の置換基と同義であ

る)である。好ましくはホルミル基、アセチル基、ビバロイル基又はベンゾイル基である。 R^5 及び R^6 において好ましくはアセチル基である。

「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等であり、好ましくはフェニル基である。ここで該アリール基は、1乃至3個の置換基により置換されてもよい。ここで「1乃至3個の置換基により置換されてもよい」における該置換基とは、同一又は異なってもよく、また、その置換基の位置は任意であって、特に制限されるものではない。具体的には、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基等);水酸基; C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等);ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等);ニトロ基;シアノ基;アシル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等);アシルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基等);メルカプト基; C_{1-6} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基等);アミノ基; C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等);ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基(例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基等);カルボキシ基; C_{2-6} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等);アミド基;トリフルオロメチル基; C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等);アミノスルホニル基; C_{3-7} シクロアルキル基(例えば、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等);フェニル基;アシルアミド基(例えば、アセトアミド基、プロピオニルアミド基等)等であり、好ましくは水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、メルカプト基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、アシル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基又はアシルアミド基である。

R^1 、 R^2 及び R^3 において好ましくはフェニル基であり、 R^8 において好ましくはフェニル基又はハロゲン原子で置換されたフェニル基(例えば、プロモフェニル基など)であり、 R^{13} において好ましくはフェニル基又はハロゲン原子で置換

されたフェニル基（例えば、ブロモフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基など）であり、環Aにおいて好ましくはフェニル基であり、 R^5 および R^6 において好ましくはフェニル基、クロロフェニル基、メトキシフェニル基又はメトキシカルボニルフェニル基である。

「アラルキル基」とは、アリール部がフェニル基（ここで該フェニル基は上記アリール基で述べた置換基で1乃至3置換されてもよい）であり、かつアルキル部が炭素数1乃至8個、好ましくは1乃至6個のアルキル基であるアリールアルキル基であって、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基又はフェニルヘキシル基等が挙げられ、好ましくはベンジル基又はフェニルエチル基である。 R^7 、 R^8 、 R^{12} 及び R^{14} において好ましくはベンジル基であり、 R^5 および R^6 において好ましくはフェニルエチル基又はフルオロベンジル基である。

「アリールオキシ基」とは、アリール部が上記アリール基と同義であるアリールオキシ基であり、ここでいうアリール部は上記アリール基で述べた置換基で1乃至3置換されてもよい。例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基である。 R^5 、 R^6 及び R^7 において好ましくはフェノキシ基である。

「アラルキルオキシ基」とは、アリール部が上記アリール基と同義であり、かつアルコキシ部が炭素数1乃至4個のアルコキシ基であるアラルキルオキシ基であり、ここでいうアリール部は上記アリール基で述べた置換基で1乃至3置換されてもよい。例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、フェニルブチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはベンジルオキシ基である。 R^5 、 R^6 及び R^7 において好ましくはベンジルオキシ基又は2-フェニルエチル基である。

「アリールオキシカルボニル基」とは、アリール部が上記アリール基と同義であるアリールオキシカルボニル基であり、ここでいうアリール部は上記アリール基で述べた置換基で1乃至3置換されてもよい。例えば、フェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはフェノキシカルボニル基である。 R^{12} 及び R^{14} において好ましくはフェノキシカルボニル基である。

「アラルキルオキシカルボニル基」とは、アリアル部が上記アリアル基と同義であり、かつアルコキシ部が炭素数1乃至4個のアルコキシ基であるアラルキルオキシカルボニル基であり、ここでいうアリアル部は上記アリアル基で述べた置換基で1乃至3置換されてもよい。例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、フェニルプロピルオキシカルボニル基、フェニルブチルオキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはベンジルオキシカルボニル基である。 R^{12} 及び R^{14} において好ましくはベンジルオキシカルボニル基である。

「 C_{3-7} シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロヘキシル、シクロヘプチル基等である。好ましくは炭素数3乃至6個のシクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。特に好ましくはシクロプロピル基又はシクロヘキシル基である。 R^3 において好ましくはシクロプロピル基である。環Aにおいて好ましくはシクロヘキシル基である。

「ヘテロアリアル基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含む5乃至6員の芳香族複素環、飽和複素環、不飽和複素環又はこれらの複素環とベンゼン環が縮合した縮合複素環を意味し、具体的には、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、ピロール-1-イル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、イミダゾール-1-イル基、イミダゾール-2-イル基、イミダゾール-4-イル基、ピラゾール-1-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピラゾール-4-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、オキサゾール-2-イル基、オキサゾール-4-イル基、オキサゾール-5-イル基、イソオキサゾール-3-イル基、イソオキサゾール-4-イル基、イソオキサゾール-5-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、ピリミジン-5-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ベンゾチオフェン-2-イル基、ベンゾチオフェン-3-イル基、ベンゾフラン-2-イル基、ベンゾフラン-3-イル基、インドール-2-イル基、インドー

ルー 3-イル基、ベンゾイミダゾール-1-イル基、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、ベンゾオキサゾール-2-イル基、キノリン-2-イル基、キノリン-3-イル基、キノリン-4-イル基、イソキノリン-1-イル基、イソキノリン-3-イル基、イソキノリン-4-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-基、モルホリン-4-イル基等である。

環Aにおいて好ましくはピリジル基（例えば、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基など）、ベンゾオキサゾール-2-イル基、モルホリン-4-イル基、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ピリミジン-2-イル基、ピリミジン-4-イル基、チエニル基（例えば、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基など）、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、ピロール-2-イル基、ピロール-3-イル基、ピラゾール-3-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、ベンゾイミダゾール-2-イル基、ベンゾチオフェン-2-イル基、ベンゾフラン-2-イル基等であり、より好ましくはピリジル基又はチエニル基であり、特に好ましくはピリジル基（好ましくはピリジン-3-イル基又はピリジン-4-イル基）である。

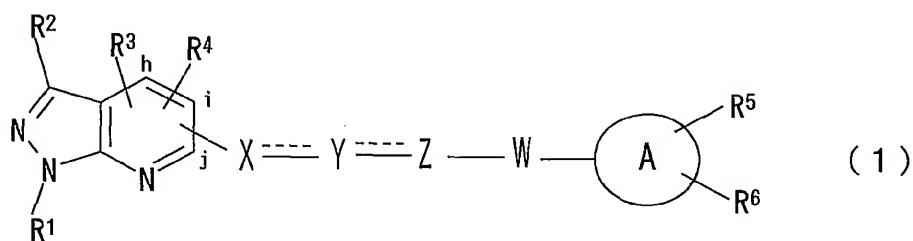
「ヘテロアリールC₁₋₈アルキル基」とは、ヘテロアリール部が上記ヘテロアリール基を意味し、かつアルキル部が炭素数1乃至8個、好ましくは1乃至6個のアルキル基であるヘテロアリールアルキル基であって、例えば、ピリジルメチル基（例えば、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基等）、キノリニルメチル基（例えば、2-キノリニルメチル基等）、インドリルメチル基（例えば、2-インドリルメチル基、3-インドリルメチル基等）、チオフェン-2-イルメチル基、チオフェン-3-イルメチル基、2-フラニルメチル基、3-フラニルメチル基、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル基、ベンゾチアゾール-2-イルメチル基、2-（チオフェン-2-イル）エチル基、2-（フラン-2-イル）エチル基等である。好ましくは、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、3-ピリジルエチル基、4-ピリジルエチル基等である。R¹⁴において好ましくは3-ピリジルエチル基（例えば、2-（ピリジン-3-イル）エチル基）である。

「プロドラッグ」とは、薬物分子を化学的に修飾した誘導体でそれ自体は生理

活性を示さず、投与後体内で、もとの薬物分子に復元薬効を示すものをいう。

「製薬上許容される塩」とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は硝酸塩等の各種無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トシル酸塩又はアスコルビン酸塩等の各種有機酸付加塩；アスパラギン酸塩、又はグルタミン酸塩等の各種アミノ酸との塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。また、場合によっては、含水物、水和物あるいは溶媒和物であってもよい。

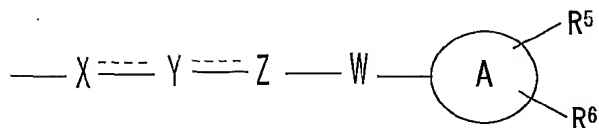
一般式（1）



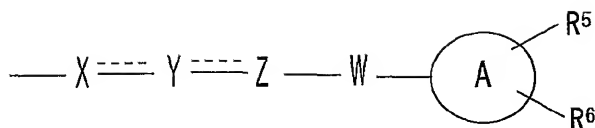
〔式中、各記号は前記と同義である〕

で表されるピラゾロピリジン化合物（以下、ピラゾロピリジン化合物（1）という）又はその製薬上許容される塩は、スフィンゴシンー1-リン酸受容体（Edg-5）に特異的に拮抗するため、スフィンゴシンー1-リン酸受容体であるEdg-5が関連する疾患（例えば、動脈硬化症；腎臓、肺、肝臓組織線維症）の優れた治療薬として有用である。

当該ピラゾロピリジン化合物（1）において、R³、R⁴および式



で表される置換基のピリジン環上の置換位置が、R³がh位、R⁴がi位、および式



で表される置換基が j 位であるのが好ましい。

上記式 (1) における各記号の好ましい態様は、以下の通りである。

R¹において好ましくはC₁₋₆アルキル基であり、特に好ましくはメチル基である。

R²において好ましくはC₁₋₆アルキル基であり、特に好ましくはメチル基である。

R³において好ましくはC₁₋₆アルキル基、ハロアルキル基又はC₃₋₇シクロアルキル基であり、特に好ましくはC₁₋₆アルキル基である。

R⁴において好ましくは水素原子である。

R⁵及びR⁶において好ましくは水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、アシル基、アリーロキシ基又はアラルキルオキシ基である。

Xにおいて好ましくは-N(R⁹)- (ここで、R⁹の好ましい例としては、水素原子又はC₁₋₄アルキル基であり、特に好ましくは水素原子である)、-O-、-N= (但し、Yと二重結合で結合する) 又は-CH(R¹¹)- (ここで、R¹¹の好ましい例としては、水素原子又はC₁₋₄アルキル基であり、特に好ましくは水素原子である) であり、特に好ましくは、-NH-、-O-、-N=又は-CH₂-である。

Yにおいて好ましくは-N(R¹²)- (ここで、R¹²の好ましい例としては、水素原子又はC₁₋₆アルキル基であり、特に好ましくは水素原子である)、=N-、-CH₂-、=CH-、-O-又は-CO-であり、特に好ましくは、-NH-又は=N-である。

Zにおいて好ましくは-CO-、-CS-、-CH₂-又は-O-であり、特に好ましくは、-CO-である。

Wにおいて好ましくは-N(R¹⁴)- (ここで、R¹⁴の好ましい例としては、

水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、特に好ましくは水素原子である）又は単結合であり、特に好ましくは $-NH-$ である。

環Aにおいて好ましくはアリール基又はヘテロアリール基であり、特に好ましくは、フェニル基、ピリジル基（ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基又はピリジン-4-イル基）である。

ここで本発明化合物は、場合によっては水和物又は溶媒和物であってもよく、またそのプロドラッグ化合物及び代謝物についても包含されるものである。

本発明を肝線維症等の治療薬として用いる場合、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果等により異なるが、通常成人一人当たり、1回に10mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至数回が投与される。

本発明化合物は、経口投与のための固体組成物及び液体組成物、又は非経口投与のための注射剤等の製剤とするために適当な希釈剤、分散剤、吸着剤、溶解剤等を混合することができる。

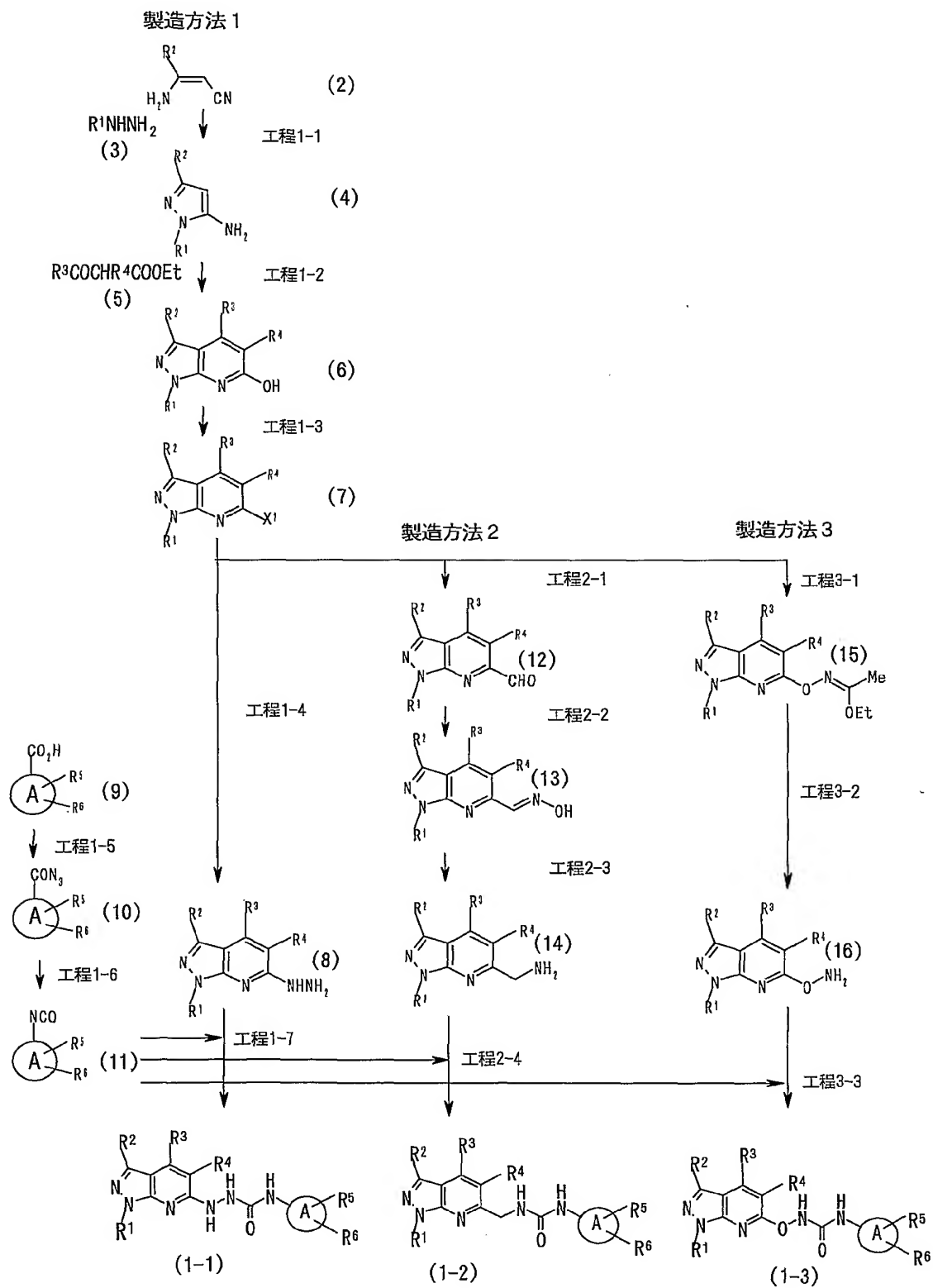
また、本発明化合物はヒトはもちろんのこと、ヒト以外の動物、特に哺乳類の線維症および動脈硬化症の治療及び予防にも用いることができる。

次に、式(1)で表されるピラゾロピリジン化合物の製造方法を説明するが、本発明化合物の製造方法はこれに限定されるものではない。

また、後述の反応を行う際に、当該部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護してもよい。

更に、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、または組み合わせて行えばよい。

製造方法 1 乃至 3



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びAは前記と同義であり、 X^1 はハロゲン原子である)

製造方法1：一般式(1)の(X、Y、Z、W)が、(—NH—、—NH—、—CO—、—NH—)、(—O—、—CH₂—、—CO—、—NH—)、(—NH—、—NH—、—CO—、単結合)、(—NH—、—NH—、単結合、—CO—)、(—NH—、—NH—、—CO—、—CONH—)、(—NH—、—NH—、—CO—、—CH₂—)、(—NH—、—NH—、単結合、単結合)、(—NH—、単結合、単結合、—NH—)、(—N=、=N—、—CO—、—NH—)、(—NH—、—NH—、—CO—、—O—)、(—CH=、=CH—、—CO—、—NH—)及び(—CH₂—、—CH₂—、—CO—、—NH—)である化合物の製造方法

工程1-1

文献(J. Heterocycl. Chem. 11, 423(1974))と同様の方法で、一般式(2)で表される化合物と一般式(3)で表される化合物を、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等)中で加熱還流することによって、一般式(4)で表される化合物を得ることができる。

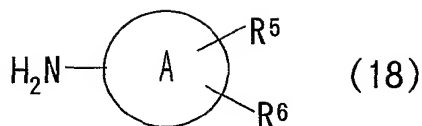
また、一般式(4)で表される化合物は、Helv. Chim. Acta 16, 306(1958)、Angew. Chem. 86, 237(1974)又は特開平5-140113号公報に開示された方法によっても同様に得ることができる。

なお、得られた化合物は単離することなく、次工程に用いることができる。

工程1-2

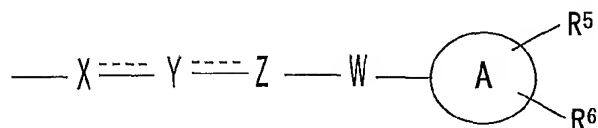
酸性触媒(例えば、硫酸、塩酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トシル酸又はメタンスルホン酸等)の存在下、一般式(4)で表される化合物と一般式(5)で表される化合物を加熱還流下で反応させることによって、一般式(6)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式(5)で表される化合物と酸性触媒との混合物に、一般式(4)で表される化合物を添加し、加熱攪拌する。

工程1-2の終了後、一般式(6)で表される化合物を一般式： X^1CH_2COOMe で表されるハロゲノ酢酸誘導体と反応させた後、更にメトキシ基を脱保護し、一般式(18)

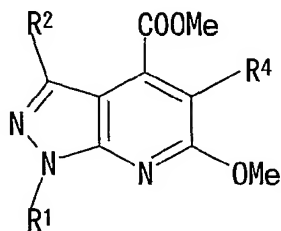


と反応させることにより、 $\text{X}=\text{—O—}$ 、 $\text{Y}=\text{—CH}_2\text{—}$ 、 $\text{Z}=\text{—CO—}$ 、 $\text{W}=\text{—NH—}$ である化合物を得ることができる。

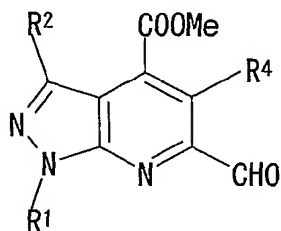
下式



で表される置換基が、ピリジン環のh位に置換している化合物は、一般式(4)で表される化合物に、一般式(5)で表される化合物(但し、 R^3 がアルコキシ基の場合)を反応させ、一般式



で表される化合物とし、更にこの化合物を還元することにより、一般式



で表される化合物を得ることができる。この化合物を後述の製造方法2-2乃至2-4と同様な反応に付すことにより、目的化合物を得ることができる。

工程1-3

非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アニソール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等)中、ラジカルスカベンジャー(例えば、ベンゼン、トルエン、アニソール等)

の存在下又は非存在下、一般式（６）で表される化合物を、オキシハロゲン化リン（例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等）又はハロゲン化リン（例えば、三塩化リン、五臭化リン等）と反応させることによって、一般式（７）で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、オキシハロゲン化リン又はハロゲン化リンの反応溶媒の溶液に、一般式（６）で表される化合物を添加し、加熱撹拌する。

工程１－３の終了後、得られた一般式（７）で表される化合物を後述の製造方法４－１と同様の反応（但し、ジアミン化合物の代わりにアクリル酸誘導体を反応させる）に付した後、脱保護反応を行い、更に後記一般式（１８）で表される化合物と反応させることにより、 $-X=Y-$ が $-CH=CH-$ である化合物を得ることができる。また、得られた化合物を還元することにより、 $-X-Y-$ が $-CH_2-CH_2-$ の化合物を得ることができる。

工程１－４

極性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド等）中、一般式（７）で表される化合物をヒドラジン化合物（例えば、ヒドラジン等）と加熱還流下に反応させることにより、一般式（８）で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、ヒドラジン化合物の反応溶媒の溶液に、一般式（７）で表される化合物を添加し、加熱撹拌する。

工程１－５

非プロトン系溶媒（例えば、酢酸エチル、クロロホルム、アセトニトリル等）中、塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン等）の存在下、一般式（９）で表される化合物をアジド化剤（例えば、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、水素化ナトリウム等）と反応させることにより、一般式（１０）で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式（９）で表される化合物と塩基との反応溶媒の溶液に、アジド化剤を添加し、撹拌する。

また、一般式（１０）で表される化合物は、一般式（９）で表される化合物を酸無水物または酸ハライドに導いた後、これにアジド化剤を作用させることによっても得ることができる。更に、一般式（９）で表される化合物をヒドラジドに導いた後、ジアゾ化することによっても得ることができる。

一般式(9)で表される化合物は、市販品を用いるか、或いは、例えば、下記A.乃至L.の方法で合成したものを用いることができる。

A.一般式(9)で表される化合物(カルボン酸誘導体)は、そのエステル誘導体を酸性またはアルカリ性加水分解することにより得ることができる。

B. アルコキシアルキル安息香酸が所望の場合には、たとえば、文献 *Helv. Chim. Acta*, 79 (1996) 1967 記載の方法に準じて、アルキル安息香酸エステルをN-ハロゲノスクシンイミドと、ギ酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；または四塩化炭素等の溶媒下、光または2, 2-アゾビスイソブチロニトリル触媒存在下、加熱下反応させる。得られたハロゲノアルキル安息香酸エステルを、メチルアルコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；またはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒下で金属アルコキシド等の求核剤と室温または加熱下反応させる。得られたアルコキシアルキル安息香酸エステルをA.の方法に付すことにより、所望のアルコキシアルキル安息香酸を得ることができる。

C. 2-ハロゲノ-6-アルコキシピリジン-4-カルボン酸が所望の場合には、2, 6-ジハロゲノピリジン-4-カルボン酸を、メチルアルコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；またはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下で、金属アルコキシド等の求核剤と室温または加熱下反応させることにより、所望の2-ハロゲノ-6-アルコキシピリジン-4-カルボン酸を得ることができる。

D. 2-ハロゲノ-6-アルキルまたはアリールピリジン-4-カルボン酸が所望の場合には、対応するアルキルまたはアリール基を持つメチルケトン、メチルアルコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン等のケトン系溶媒；またはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム等の強塩基存在下でジエチルシゅう酸等のしゅう酸エステルと反応させ、 α , γ -ジケトカルボン酸エステルを得る。この α , γ -ジケトカルボン酸エステルをメチルアルコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン等のケトン系溶媒；またはN, N-ジメ

チルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下、トリエチルアミン、ピペリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下で、シアノアセトアミドと加熱下反応させる。得られた2-ヒドロ-3-シアノ-6-アルキルまたはアリールピリジン-4-カルボン酸エステルを、濃塩酸、硫酸等の強酸で加熱下、脱シアノ化をすることにより、2-ヒドロキシ-6-アルキルまたはアリールピリジン-4-カルボン酸が得られる。2-ヒドロキシ-6-アルキルまたはアリールピリジン-4-カルボン酸を、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、テトラアルキルアンモニウムハライド、N, N-ジメチルホルムアミド等の触媒存在下、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、三臭化リン、五臭化リン等のハロゲン化剤と加熱下反応させることにより、所望の2-ハロゲノ-6-アルキルまたはアリールピリジン-4-カルボン酸を得ることができる。

E. 2-アルキルまたはアリールチアゾール-4-カルボン酸が所望の場合には、対応するアルキルまたはアリール基を持つチオアミドを、 α -ケト- β -ハロゲノカルボン酸エステルとメチルアルコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；またはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下で加熱することにより、2-アルキルまたはアリールチアゾール-4-カルボン酸エステルを得る。得られた2-アルキルまたはアリールチアゾール-4-カルボン酸エステルをA.の方法に付すことにより、所望の2-アルキルまたはアリールチアゾール-4-カルボン酸を得ることができる。

F. チオフェン-2-カルボン酸誘導体が所望の場合には、対応する2-ヒドロチオフェンを、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；またはジメチルスルホキシド等の溶媒下、ブチルリチウム、金属ナトリウム等の強塩基で、冷却下、2-メタルチオフェンを生成させる。これに二酸化炭素を加えることにより、所望のチオフェン-2-カルボン酸誘導体を得ることができる。

また、2-ホルミルチオフェン誘導体が入手可能な場合には、アルカリ性水溶液下、硝酸銀または弱塩基性水溶液下、2-ホルミルチオフェン誘導体に亜塩素

酸ナトリウムを作用させることによって得ることができる。

G. チオフェン-3-カルボン酸誘導体が所望の場合には、対応する3-ホルミルチオフェン誘導体に、アルカリ性水溶液下、硝酸銀または弱塩基性水溶液下、亜塩素酸ナトリウムを作用させることによって得ることができる。

H. 2-ハロゲノチオフェン-4-カルボン酸誘導体が所望の場合には、対応する2-ヒドロチオフェン-4-カルボン酸またはそのエステルに、スルフリルクロリド、過臭化臭化ピリジニウム等のハロゲン化剤を作用させることにより、2-ハロゲノチオフェン-4-カルボン酸またはそのエステルを得る。エステルを用いた場合には、A.の方法に付すことにより、所望の2-ハロゲノチオフェン-4-カルボン酸誘導体を得ることができる。

I. 2-ホルミルチオフェン-4-カルボン酸が所望の場合には、H.の方法で得られた2-ハロゲノチオフェン-4-カルボン酸誘導体にF.の反応条件を用い、二酸化炭素の代わりにN,N-ジメチルホルムアミドを使用すれば得ることができる。

J. 2-(ジフルオロメチル)チオフェン-4または5-カルボン酸が所望の場合には、対応する2-ホルミルチオフェン-4または5-カルボン酸エステル誘導体に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリドを作用させて、得られた2-(ジフルオロメチル)チオフェン-4または5-カルボン酸エステル誘導体をA.の方法に付すことにより得ることができる。

K. 2,5-ジ置換チオフェン-3-カルボン酸が所望の場合には、対応する2,5-ジ置換チオフェンに、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤の存在下、加熱下、N,N-ジメチルホルムアミドを作用させ、2,5-ジ置換-3-ホルミルチオフェンを得る。得られた2,5-ジ置換-3-ホルミルチオフェンをG.の方法に付すことにより、所望の2,5-ジ置換チオフェン-3-カルボン酸を得ることができる。

L. 1または2-アルキルピラゾール-3-カルボン酸が所望の場合には、対応するピラゾール-3-カルボン酸エステルを、メチルアルコール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン等のケトン系溶媒；またはN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等

の溶媒下、トリエチルアミン、ピペリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下で、ヨウ化メチル等のハロゲン化アルキルと室温または加熱下反応させることにより、1-アルキルピラゾール-3-カルボン酸エステルと2-アルキルピラゾール-3-カルボン酸エステルとの混合物で得られる。得られた混合物を分離精製した後、それぞれA.の方法に付すことにより、所望の1または2-アルキルピラゾール-3-カルボン酸を得ることができる。

工程 1-6

非プロトン性溶媒（例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ベンゼン、トルエン等）中、一般式（10）で表される化合物を加熱攪拌することにより、クルチウス転位が生じ、一般式（11）で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式（10）で表される化合物の反応溶媒の溶液を加熱攪拌する。

また、一般式（11）で表される化合物は、後述の一般式（18）で表される化合物に、ホスゲン誘導体（例えば、ホスゲン、ジホスゲン等）を作用させることによっても得ることができる。

なお、一般式（11）で表される化合物は単離することなく、次工程に用いることができる。

工程 1-7

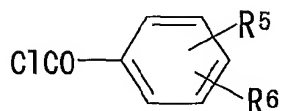
非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等）中、一般式（8）で表される化合物を一般式（11）で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式（1-1）で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式（11）で表される化合物の反応溶媒の溶液に一般式（8）で表される化合物の反応溶媒の溶液を添加して、攪拌する。

また、一般式（1-1）で表される化合物とWが異なる化合物は、以下のような製造方法で製造することができる。

Wが単結合であり、かつ環Aがピリジル基である一般式（1）の化合物は、非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等）中、一般式（8）

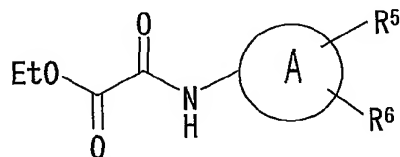
で表される化合物を一般式（１０）で表される化合物（但し、環Aはピリジル基である）と反応させることにより得ることができる。

Wが単結合であり、かつ環Aがフェニル基である一般式（１）の化合物は、非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、クロロホルム、N，N-ジメチルホルムアミド等）中、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン等）の存在下、一般式（８）で表される化合物を一般式



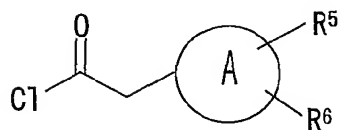
で表される化合物と反応させることにより得ることができる。

Wが-CONH-である一般式（１）の化合物は、反応溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、メタノール等）中、塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、ナトリウムメチラート等）の存在下、一般式（８）で表される化合物を、一般式

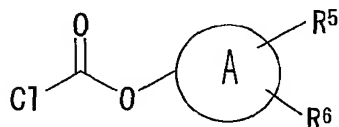


で表される化合物と反応させることにより得ることができる。

Wが-CH₂-である一般式（１）の化合物は、一般式



を、Wが-O-である一般式（１）の化合物は、一般式



を、一般式（８）で表される化合物とそれぞれ反応させることにより得ることができる。

また、 $-X-Y-$ が $-NH-NH-$ であり、かつZ及びWが単結合である一般式(1)の化合物は、一般式(8)で表される化合物を反応性の高いヘテロアールハライド(例えば、2-ハロゲノベンズイミダゾール等)と反応させることにより得ることができる。

その他に、 $-X=Y-$ が $-N=N-$ であり、かつ $-Z-W-$ が $-CO-NH-$ である一般式(1)の化合物は、非水溶媒又は含水溶媒中、塩基(例えば、ピリジン、水酸化ナトリウム等)の存在下、一般式(1-1)で表される化合物に酸化剤(例えば、N-ブロモスクシンイミド、臭素等)を作用させることにより得ることができる。

また、一般式(11)で表される化合物の代わりに、一般式(19)で表される化合物およびその等価体を用いても、工程1-7を行うことができる。例えば、アミノジクロロピリミジンに、ブチルリチウム、水素化ナトリウム等の強塩基を作用させた後、トリホスゲンでクロロホルミル化を行うことにより、一般式(19)で表される化合物の等価体を得られる。一般式(19)で表される化合物またはその等価体を、化合物(8)と反応させることにより、化合物(1-1)を得ることができる。

製造方法2：一般式(1)の(X、Y、Z、W)が、 $(-CH_2-, -NH-, -CO-, -NH-)$ 、 $(-CH_2-, -O-, -CO-, -NH-)$ 及び $(-CH=, =N-, -O-, -CO-)$ 又は $-CONH-$ である化合物の製造方法

工程2-1

非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ヘキサン等)中、強塩基(例えば、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム等)又はアルカリ金属(例えば、金属リチウム等)の存在下、ホルミル化剤(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ホルミルピペリジン、ヘキサメチレンテトラミン等)により一般式(7)で表される化合物をホルミル化することにより、一般式(12)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式(7)で表される化合物の反応溶媒の溶液に、強塩基又はアルカリ金属を添加した後、ホルミル化剤を添加

し、加熱攪拌する。

工程 2-1 の終了後、得られた一般式 (12) で表される化合物を還元剤 (例えば、ソジウム、ボロヒドリド等) で還元後、これを一般式 (11) で表される化合物と反応させることにより、X が $-\text{CH}_2-$ 、Y が $-\text{O}-$ 、Z が $-\text{CO}-$ 、W が $-\text{NH}-$ である一般式 (1) の化合物を得ることができる。

工程 2-2

極性溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 又はその水との混合溶媒中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ピリジン等) の存在下、一般式 (12) で表される化合物をヒドロキシルアミン類化合物 (例えば、ヒドロキシルアミン塩酸塩等) と反応させることにより、一般式 (13) で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式 (12) で表される化合物と塩基との反応溶媒の溶液を攪拌する。

工程 2-2 の終了後、塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン等) の存在下、得られた一般式 (13) で表される化合物を、アシルハライド又は一般式 (11) で表される化合物と反応させることにより、X が $-\text{CH}=\text{}$ 、Y が $=\text{N}-$ 、Z が $-\text{O}-$ 、W が $-\text{CO}-$ 又は $-\text{CONH}-$ である化合物を得ることができる。

工程 2-3

一般式 (13) で表される化合物を常法で還元することにより、一般式 (14) で表される化合物を得ることができる。還元方法としては種々挙げられ、例えば、(1) 酸溶媒 (例えば、酢酸等) 中、還元剤 (例えば、亜鉛、鉄等) により；(2) アルコール性溶媒 (例えば、メタノール、エタノール等) 中、金属ナトリウム、酸化白金等により；(3) アルコール性溶媒中、クロロホルムの存在下、酸化白金等により、還元する方法が挙げられる。具体的には、例えば、一般式 (13) で表される化合物と還元剤を、酸溶媒に懸濁させて攪拌する。

工程 2-4

工程 1-7 と同様にして、一般式 (14) で表される化合物と一般式 (11) で表される化合物を反応させることにより、目的化合物の一つである一般式 (1-2) で表される化合物を得ることができる。

製造方法3：一般式(1)のXが-O-、Yが-NH-、Zが-CO-、Zが-NH-である化合物の製造方法

工程3-1

極性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド等）中、強塩基（例えば、tert-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、n-ブチルリチウム等）の存在下、一般式(7)で表される化合物をN保護ヒドロキシアミン化合物（例えば、エチル N-ヒドロキシアセチミデート等）と反応させることにより、一般式(15)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、N保護ヒドロキシアミン化合物の反応溶媒の溶液に、強塩基を添加後、一般式(7)で表される化合物を添加して攪拌する。

工程3-2

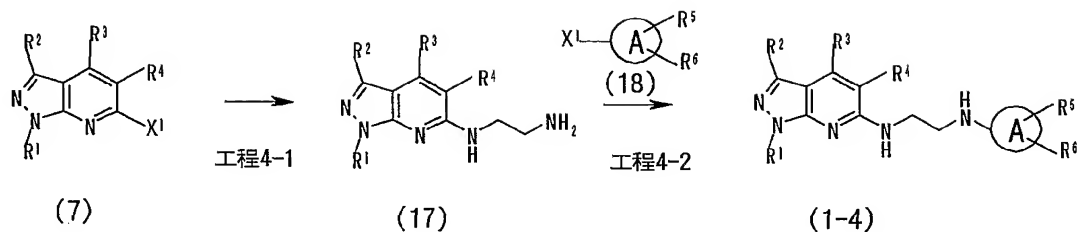
極性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等）又はその水との混合溶媒中、酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸等）を用いて、一般式(15)で表される化合物を加水分解することにより、一般式(16)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式(15)で表される化合物の反応溶媒の溶液に、酸を添加して攪拌する。

工程3-3

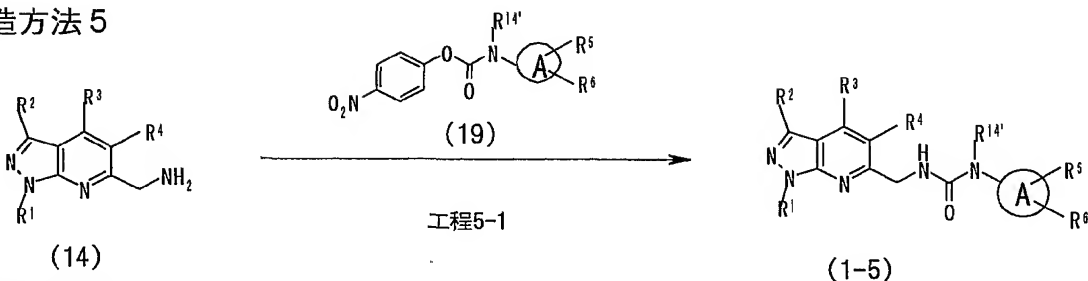
工程1-7と同様にして、一般式(16)で表される化合物と一般式(11)で表される化合物を反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-3)で表される化合物を得ることができる。

製造方法4乃至7

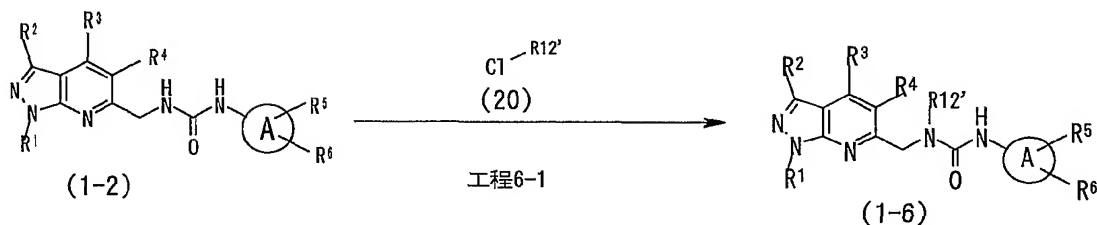
製造方法4



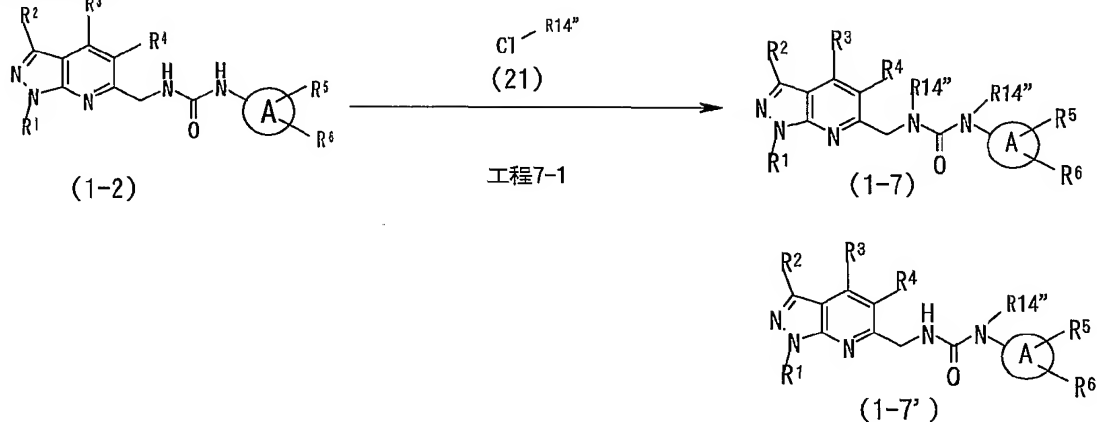
製造方法5



製造方法6



製造方法7



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、A及び X^1 は前記と同じであり、Phはフェニル基であり、 $R^{12'}$ は C_{2-6} のアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は置換されていてもよいアリールオキシ

カルボニル基であり、 $R^{14'}$ は C_{1-8} のアルキル基又はヘテロアリール C_{1-8} アルキル基であり、 $R^{14''}$ は置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基である)

製造方法4：一般式(1)のXが $-NH-$ ；Yが $-CH_2-$ 又は単結合；Zが $-CH_2-$ 又は単結合；Wが $-NH-$ である化合物の製造方法

工程4-1

文献(J. Org. Chem. 61, 7240(1996))と同様の方法で、非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン等)中、パラジウム金属と2,2-ビス(ジフェニルフォスヒノ)-1,1'-ビナフチル等の配位子との混合触媒及び過剰の強塩基(例えば、tert-ブトキシナトリウム等)の存在下、一般式(7)で表される化合物をジアミン化合物(例えば、ヒドラジン、メチレンジアミン、エチレンジアミン等)と反応させることにより、一般式(17)で表される化合物を得ることができる。

工程4-2

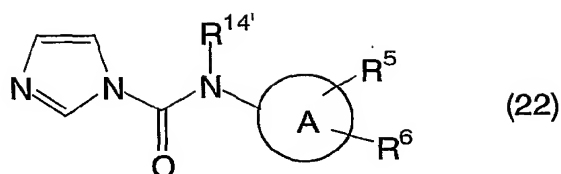
一般式(17)で表される化合物を、工程4-1と同様の方法で、一般式(18)で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-4)で表される化合物を得ることができる。

製造方法5：一般式(1)のXが $-CH_2-$ 、Yが $-NH-$ 、Zが $-CO-$ 、Wが $-NR^{14'}$ -(ここで、 $R^{14'}$ は前記と同義である)である化合物の製造方法

工程5-1

非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等)中、一般式(14)で表される化合物を、文献(Synth. Commun. 26, 331(1996))と同様の方法で得られた一般式(19)で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-5)で表される化合物を得ることができる。

尚、この反応においては、一般式(19)で表される化合物の代わりに、例えば、一般式(22)



(ここで、 $R^{14'}$ は前記と同義である) で表されるカルボニルハライド等価体を用いることもできる。

製造方法 6 : 一般式 (1) の X が $-CH_2-$ 、 Y が $-N(R^{12'})-$ (ここで、 $R^{12'}$ は前記と同義である)、 Z が $-CO-$ 、 W が $-NH-$ である化合物の製造方法
工程 6-1

非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン等) 中、一般式 (1-2) で表される化合物を塩基 (例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等) と反応させた後、これを一般式 (20) で表されるアシル化剤と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式 (1-6) で表される化合物を得ることができる。

製造方法 7 : 一般式 (1) の X が $-CH_2-$; Y が $-N(R^{14''})-$ ($R^{14''}$ は前記と同義である) または $-NH-$; Z が $-CO-$; W が $-N(R^{14''})-$ ($R^{14''}$ は前記と同義である) である化合物の製造方法
工程 7-1

非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン等) 中、一般式 (1-2) で表される化合物を強塩基 (例えば、リチウムテトラメチルジシラジド等) と反応させた後、これを一般式 (21) で表されるアシル化剤と反応させることにより、一般式 (1-7) および (1-7') で表される化合物を得ることができる。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。また、表中、「単」とは単結合、「*n*-Pro」とは*n*-プロピル基、「*i*-Pro」とはイソプロピル基、「*n*-But」とは*n*-ブチル基、「*i*-Bu」及び「*i*-But」とはイソブチル基、「*t*Bu」及び「*tert*-But」とは*tert*-ブチル基、「*n*-Pen」とは*n*-ペンチル基、「*i*-P

en」とはイソペンチル基、「n-Hex」とはn-ヘキシル基、「n-Hep」とはn-ヘプチル基、「n-Oct」とはn-オクチル基、「Ph」とはフェニル基、「Ac」とはアセチル基、「Bn」とはベンジル基を意味する。

実施例 1

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)尿素

工程 1-1 : a) 5-アミノ-1,3-ジメチルピラゾール (4)

β -アミノクロトニトリル(2) (253.28 g)及びメチルヒドラジン(3) (142.10 g)をイソプロパノール (0.9 L)に溶解し、この溶液を4時間窒素気流下で穏やかに加熱還流した。反応溶液を濃縮し、さらにトルエンでイソプロパノールを共沸し、粗精製物 (310 g)を得た。これにトルエン (1 L)を加え、加熱溶解した後、活性炭 (31.1 g)で処理することにより、5-アミノ-1,3-ジメチルピラゾール (4) (268.74 g)を淡褐色結晶として得た。この結晶をさらに精製することなく、次の反応に用いた。

工程 1-2 : b) 1H-6-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン (6)

エチル イソブチリルアセテート (5) (382.50 g)のプロピオン酸 (362 mL)溶液に、実施例 1の a)で得られた5-アミノ-1,3-ジメチルピラゾール (4) (268.74 g)を溶解し、23時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル (1.3 L)を加え、1時間加熱還流した。徐冷後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧乾燥することにより、1H-6-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン (6) (91.36 g)を白色結晶として得た。

工程 1-3 : c) 1H-6-ブロモ-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン (7)

オキシ臭化リン (100 g)のアニソール (250 mL)溶液に、実施例 1の b)で得られた1H-6-ヒドロキシ-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン (6) (48.67 g)を溶解し、130°Cの油浴

下で、3時間攪拌した。放冷後、トルエン（400 mL）を加え、氷冷下、水を添加して過剰のオキシ臭化リンを反応させた。有機層を1 N炭酸カリウム及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより、1 H-6-ブromo-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン（7）（118.66 g）をオイルとして得た。この粗精製物を精製することなく、次の反応に用いた。

工程1-4：d）1 H-6-ヒドラジノ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン（8）

ヒドラジン（113 mL）のエタノール（230 mL）溶液に、実施例1のc）で得られた1 H-6-ブromo-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン（7）の粗精製物（118.66 g）を溶解し、110℃の油浴下で、23時間加熱攪拌した。放冷後、氷浴下で4時間攪拌し、析出した1 H-6-ヒドラジノ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン（8）の粗精製物を濾取した。これを50%エタノール水溶液で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより、1 H-6-ヒドラジノ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン（8）（39.45 g）を白色結晶として得た。

工程1-5：e）2, 6-ジクロロピリジン-4-カルボニルアジド（10）

2, 6-ジクロロイソニコチン酸（9）（40.45 g）とトリエチルアミン（38 mL）を酢酸エチル（400 mL）に溶解し、この溶液にDPPA（50 mL）を氷冷下滴下し、室温で20時間攪拌した。酢酸エチルを加え、希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、2, 6-ジクロロピリジン-4-カルボニルアジド（10）の粗精製物（70.80 g）を得た。この粗結晶を酢酸エチルに溶解し、活性炭で処理することにより、2, 6-ジクロロピリジン-4-カルボニルアジド（10）（45.67 g）を結晶として得た。

工程1-6および1-7：f）N-（1 H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル）アミノ-N'-（2, 6-ジクロロピリジン-4-イル）尿素（1-1）

実施例 1 の e) で得られた 2, 6-ジクロロピリジン-4-カルボニルアジド (10) (42.41 g) をトルエン (410 mL) に溶解し、この溶液を 100℃ で 4 時間攪拌した (11)。放冷後、これに実施例 1 の d) で得られた 1H-6-ヒドラジノ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (8) (39.45 g) の THF (410 mL) 溶液を加え、室温で 18 時間攪拌した後、濃縮し、粗精製物 (129.59 g) を得た。これを酢酸エチル-THF (5:1) に溶解し、活性炭で処理後、酢酸エチルで再結晶することにより、N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N'-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素 (1-1) (42.74 g) を白色結晶として得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃)

1.33(6H, d, J=6.8Hz), 2.62(3H, s), 3.54(1H, septet, J=6.8Hz), 3.91(3H, s), 6.43(1H, s), 6.45(1H, s), 6.57(1H, s), 7.50(2H, s), 8.10(1H, s)

FAB(+)MS(低分解能, m/z) 408

m.p. 222-225°C

実施例 1-2 ~ 1-235

実施例 1 と同様にして実施例 1-2 ~ 1-235 の化合物を得た。得られた化合物を表 1 ~ 13 に示した。

但し、実施例 1-2 ~ 1-235 の化合物のうち、X が -NH-、Y が -NH-、Z が -CO- 及び W が -NH- である化合物以外の化合物については、以下のように、実施例 1 の方法、それに準ずる方法又はその一部を修飾した方法によって製造した。

実施例 1-2 に関しては、上記一般製法の工程 1-4 (以下、「一般製法」を省略し、行程番号のみ示す) において、ヒドラジンの代わりにメチルヒドラジンをを用いて、X が -NMe- である一般式 (8) の化合物 (以下、化合物 (8) と略す) を得た。これを工程 1-7 に付して目的化合物を得た。

実施例 1-5 に関しては、工程 1-7 を行う前に化合物 (8) をラネーニッケルで、加熱下攪拌し、-X-Y が -NH₂ である化合物 (8) を得た。これを工程 1-7 に付して目的化合物を得た。

実施例 1-11 に関しては、行程 1-7 における一般式 (11) の化合物（以下、化合物 (11) と略す）に代えて、対応するチオイソシアネート化合物を用いることにより目的化合物を得た。

実施例 1-16、182 及び 183 に関しては、行程 1-7 における化合物 (11) に代えて、ベンジルイソシアネート化合物を用いることにより目的化合物を得た。

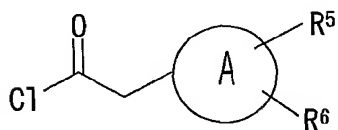
実施例 1-17 に関しては、工程 1-6 を経由せず、化合物 (11) に代えて、対応する 4-モルホリニルカルボニルクロリドをトリエチルアミン存在下に用いることにより目的化合物を得た。

実施例 1-25 に関しては、化合物 (11) に代えて 3-クロロフェニル酢酸を用い、行程 1-7 の方法を適宜行うことにより目的化合物を得た。

実施例 1-36 に関しては、工程 1-4 で得られた化合物 (8) を、前記した一般式 (14) の化合物の代わりに行程 5-1 に付すことによって目的化合物を得た。但し、工程 5-1 においては、一般式 (19) の炭酸アミド誘導体に代えて対応の炭酸ジエステル誘導体を用いる。

実施例 1-61 及び 62 に関しては、行程 1-7 における化合物 (11) に代えて、ベンゾイルクロリド化合物を用いて、同様に化合物 1-70 及び 71 に関しては、3-ピリジンカルボニルクロリドを用いて目的化合物を得た。

実施例 1-63 に関しては、行程 1-7 における化合物 (11) に代えて、一般式



で示される化合物を用い、N, N-ジメチルホルムアミド中、ヒドロキシベンズトリアゾールの存在下、ジシクロヘキシルカルボジイミドで縮合反応させることにより目的化合物を得た。

実施例 1-64、1-65 及び 1-66 に関しては、製造方法 4 に従って目的化合物を得た。

実施例 1-67 に関しては、工程 1-7 を行う前に化合物 (8) をラネーニッ

ケルで、加熱下攪拌し、 $-X-Y$ が $-NH_2$ である化合物(8)を得、これを工程4-2に付すことによって目的化合物を得た。

実施例1-68に関しては、化合物1-67をアルカリで加水分解することによって目的化合物を得た。

実施例1-69、1-90及び1-91に関しては、それぞれ、実施例1-44、1-82及び1-1で得られた化合物を行程1-7に記する脱水素反応に付すことによって目的化合物を得た。

実施例1-73に関しては、実施例1-5において用いたYが単結合の化合物(8)に、一般式(19)で示される化合物を反応させて目的化合物を得た。

実施例1-229に関しては、工程1-7を行う前に、化合物(8)をテトラヒドロフラン中、トリエチルアミンの存在下、クロロギ酸エチルと反応させた後、得られた化合物を工程1-7に付すことによって目的化合物を得た。

実施例1-231に関しては、一般式(7)の化合物と3-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを、トリスジベンジリデンアセトンジバラジウム、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルおよびtert-ブトキシナトリウムの存在下、トルエンおよびテトラヒドロフラン中、加熱下反応させることによって、安息香酸メチルエステルを得た。この誘導体をアルカリで加水分解させて、安息香酸誘導体を得た。更にこの安息香酸誘導体を一般式(18)で示される化合物と、ヒドロキシベンズトリアゾールの存在下、ジメチルホルムアミド中、ジシクロヘキシルカルボジイミドで縮合反応させることにより目的化合物を得た。

表 - 1

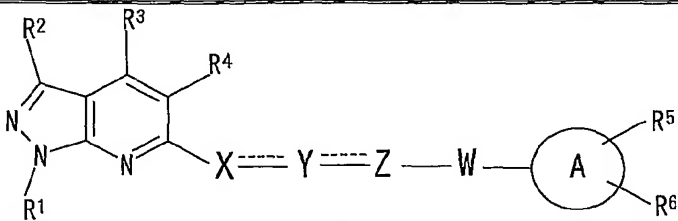




















|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|------|------|----------------------|---|-------------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | 222-225 |
| 1-2 | Me | Me | Me | H | -NMe- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 220-224 |
| 1-3 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 232-234 |
| 1-4 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 222-224 |
| 1-5 | Me | Me | Me | H | -NH- | 単 | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 299-301 |
| 1-6 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | H | 239-241 |
| 1-7 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 279-281 |
| 1-8 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 234-235 |
| 1-9 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 4-Me | H | 234-236 |
| 1-10 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Me | H | 236-238 |
| 1-11 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CS- | -NH- |  | 3-Cl | H | 258-263 |
| 1-12 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | 4-OMe | 223-225 |
| 1-13 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-OMe | H | 214-217 |
| 1-14 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-OMe | H | 192-195 |
| 1-15 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | H | 227-230 |
| 1-16 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NHCH ₃ - |  | H | H | 245-248 |
| 1-17 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | 単 |  | H | H | 196-199 |
| 1-18 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-CN | H | 230-233 |
| 1-19 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-CF ₃ | H | 227-230 |
| 1-20 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-NO ₂ | H | 241-246 |

表 - 2

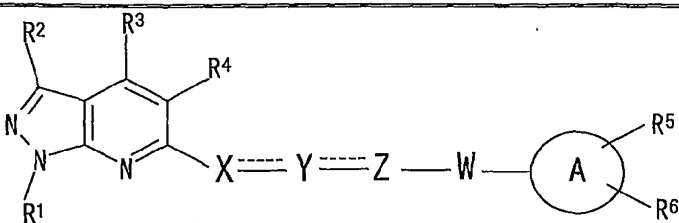
|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|--------------------|---|----------------------|-------------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-21 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | H | 4-F | 237-239 |
| 1-22 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-F | H | 258-259 |
| 1-23 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 2-F | H | 238-240 |
| 1-24 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-CF ₃ | 5-CF ₃ | 256-258 |
| 1-25 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -CH ₂ - | | 3-Cl | H | 262-266 |
| 1-26 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 2-Cl | 3-Cl | 261-264 |
| 1-27 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 2-Cl | 5-Cl | 246-249 |
| 1-28 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-Cl | 4-Cl | 263-266 |
| 1-29 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | H | 4-OH | アセトフェン |
| 1-30 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-OH | H | 193-197 |
| 1-31 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-N(Me) ₂ | H | 235-238 |
| 1-32 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-Et | H | 214-216 |
| 1-33 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-I | H | 205-211 |
| 1-34 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-C≡CH | H | 217-221 |
| 1-35 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-OEt | H | 210-213 |
| 1-36 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -O- | | 3-Cl | 5-Cl | 255-266 |
| 1-37 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-Ac | H | 194-199 |
| 1-38 | Me | Me | Et | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-Cl | H | 233-239 |
| 1-39 | Me | Me | Et | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-Cl | 5-Cl | 262-267 |
| 1-40 | Me | Me | Et | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | 3-Br | H | 231-236 |

表-3

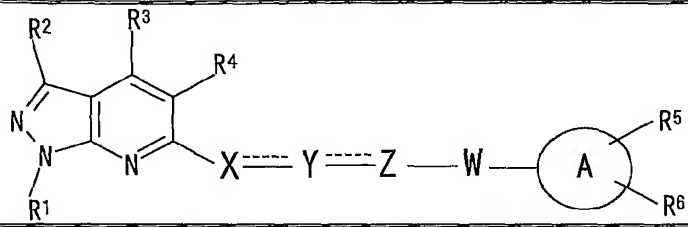


























|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|---|---|----------------|------|------|------|------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-41 | Me | Me | Et | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | 5-Br | 243-248 |
| 1-42 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 233-236 |
| 1-43 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 247-252 |
| 1-44 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 233-235 |
| 1-45 | Me | Me | CF ₃ | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 264-266 |
| 1-46 | Me | Me | CF ₃ | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 250-253 |
| 1-47 | Me | Me | CF ₃ | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 264-272 |
| 1-48 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 251-253 |
| 1-49 | Me | Me |  | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 223-225 |
| 1-50 | Me | Me |  | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 210-213 |
| 1-51 | Me | Me |  | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 237-245 |
| 1-52 | Me |  | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | - |
| 1-53 | Me |  | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | - |
| 1-54 | Me |  | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |
| 1-55 | Me | Me | ▽ | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |
| 1-56 | Me | tBu | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | - |
| 1-57 | Me | tBu | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |
| 1-58 | Me | Me | ▽ | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | アモルファス |
| 1-59 | Me | Me | tBu | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | - |
| 1-60 | Me | Me | tBu | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |

表 - 4




|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|--------------------|--------------------|--------|---|----------------|-------------------------|------------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-61 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | 単 |  | 3-Cl | 5-Cl | アモル ファス |
| 1-62 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | 単 |  | 3-Br | H | アモル ファス |
| 1-63 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -CONH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |
| 1-64 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -CH ₂ - | -CH ₂ - | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |
| 1-65 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -CH ₂ - | -CH ₂ - | -NH- |  | 3-Br | H | oil |
| 1-66 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -CH ₂ - | -CH ₂ - | -NH- |  | 3-Cl | H | oil |
| 1-67 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | 単 | 単 | 単 |  | 2-OH | 3-CO ₂ Me | - |
| 1-68 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | 単 | 単 | 単 |  | 2-OH | 3-CO ₂ H | - |
| 1-69 | Me | Me | i-Pro | H | -N= | =N- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | - |
| 1-70 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | 単 |  | H | H | - |
| 1-71 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | 単 |  | H | H | - |
| 1-72 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | - |
| 1-73 | Me | Me | Me | H | -NH- | -CO- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |
| 1-74 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | アモル ファス |
| 1-75 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | - |
| 1-76 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-OMe | アモル ファス |
| 1-77 | Me | Me | i-Bu | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | アモル ファス |
| 1-78 | Me | Me | i-Bu | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | アモル ファス |
| 1-79 | Me | Me | i-Bu | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | アモル ファス |
| 1-80 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-OEt | - |

表-5

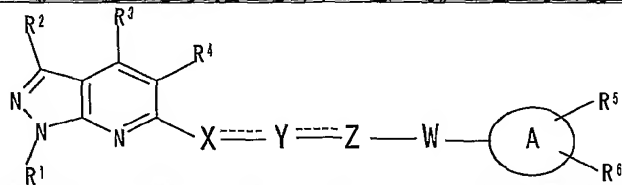





















|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-81 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | H | アモルファス |
| 1-82 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | アモルファス |
| 1-83 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-OEt | 6-OEt | - |
| 1-84 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 6-Me | アモルファス |
| 1-85 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-OBn | アモルファス |
| 1-86 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-OMe | 6-OMe | - |
| 1-87 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Et | アモルファス |
| 1-88 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | アモルファス |
| 1-89 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Et | アモルファス |
| 1-90 | Me | Me | i-Pro | H | -N= | =N- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | - |
| 1-91 | Me | Me | i-Pro | H | -N= | =N- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | 152-160 |
| 1-92 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 4-Cl | 6-Cl | 148-154 |
| 1-93 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 4-Cl | 219-228 |
| 1-94 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 234-239 |
| 1-95 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 211-215 |
| 1-96 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 234-239 |
| 1-97 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 204-206 |
| 1-98 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 209-211 |
| 1-99 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 166-169 |
| 1-100 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 228-232 |
| 1-101 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 204-207 |

表-6

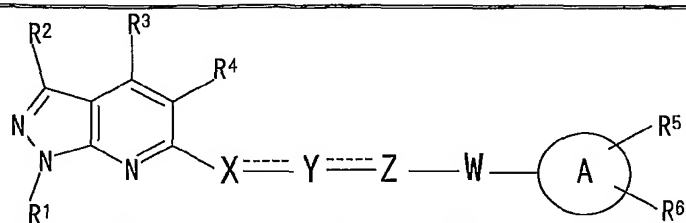












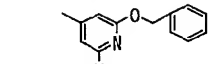
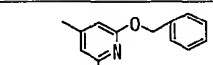
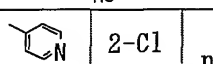





|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-102 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 1-Me | H | 219-224 |
| 1-103 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 1-Me | H | 191-195 |
| 1-104 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 225-230 |
| 1-105 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 5-Me | 211-213 |
| 1-106 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 220-222 |
| 1-107 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 5-Me | 228-229 |
| 1-108 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Br | H | 199-200 |
| 1-109 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Br | H | 197-198 |
| 1-110 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Br | 3-Br | 195-198 |
| 1-111 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Br | 3-Br | アモルファス |
| 1-112 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | H | 212-217 |
| 1-113 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | H | 207-209 |
| 1-114 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 204-209 |
| 1-115 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 165-171 |
| 1-116 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 170-175 |
| 1-117 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Pro | 218-221 |
| 1-118 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Pro | 210-214 |
| 1-119 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-i-Pro | 236-242 |
| 1-120 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-i-Pro | 225-228 |
| 1-121 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-i-But | 223-226 |

表-7

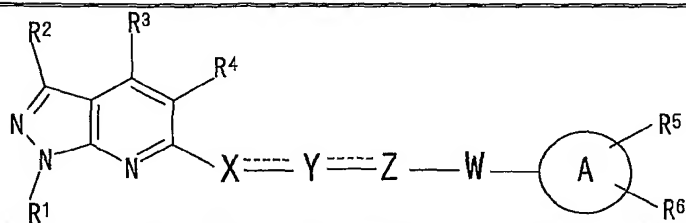









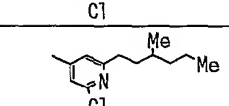
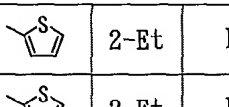









|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-122 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-i-But | 161-165 |
| 1-123 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-i-Pen | 159-168 |
| 1-124 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-i-Pen | 140-146 |
| 1-125 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-OMe | 6-Me | 207-212 |
| 1-126 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-OMe | 6-Me | 217-220 |
| 1-127 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | H | 215-216 |
| 1-128 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | H | 219-220 |
| 1-129 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Me | 5-Me | 215-218 |
| 1-130 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Me | 5-Me | 236-238 |
| 1-131 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 180-186 |
| 1-132 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 165-168 |
| 1-133 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Et | H | 211-213 |
| 1-134 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Et | H | 211-213 |
| 1-135 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 5-Cl | 212-214 |
| 1-136 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 5-Cl | 204-206 |
| 1-137 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 1-Me | H | 135-146 |
| 1-138 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 1-Me | H | 187-193 |
| 1-139 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 1-Me | 5-Me | 272-279 |
| 1-140 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 217-220 |
| 1-141 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 202-203 |

表-8

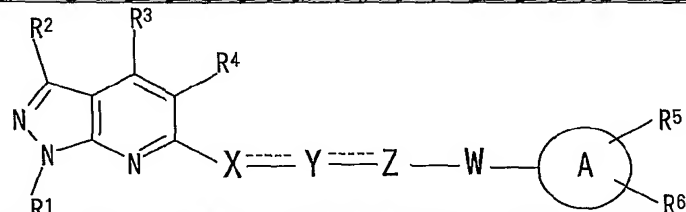




















|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-142 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-n-Pro | H | 227-230 |
| 1-143 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-n-Pro | H | 195-199 |
| 1-144 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-n-But | H | 216-221 |
| 1-145 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-n-But | H | 204-205 |
| 1-146 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-n-Pen | H | 198-201 |
| 1-147 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-n-Pen | H | 184-186 |
| 1-148 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-n-Hex | H | 197-202 |
| 1-149 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-n-Hex | H | 184-186 |
| 1-150 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-n-Oct | H | 196-200 |
| 1-151 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-n-Oct | H | 156-160 |
| 1-152 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 231-232 |
| 1-153 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | 230-231 |
| 1-154 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | 225-232 |
| 1-155 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | 229-232 |
| 1-156 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-OMe | 5-OMe | 216-219 |
| 1-157 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-OMe | 5-OMe | 203-206 |
| 1-158 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | H | アモルファス |
| 1-159 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 3-Me | 238-241 |
| 1-160 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 3-Me | 216-218 |
| 1-161 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 3-Me | 201-203 |

表-9

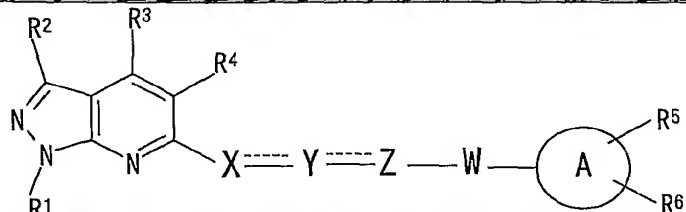




















|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-162 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 3-Me | 175-178 |
| 1-163 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 1-Me | 3-Me | 248-250 |
| 1-164 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 1-Me | 3-Me | 233-238 |
| 1-165 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-But | アモルファス |
| 1-166 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-But | 195-197 |
| 1-167 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | アモルファス |
| 1-168 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | アモルファス |
| 1-169 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 1-Me | 5-Me | アモルファス |
| 1-170 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-OMe | H | 224-226 |
| 1-171 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-OMe | H | 218-220 |
| 1-172 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-OPh | 234-236 |
| 1-173 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-OPh | アモルファス |
| 1-174 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 3-Cl | 241-243 |
| 1-175 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 3-Cl | 215-220 |
| 1-176 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Ph | H | 193-197 |
| 1-177 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Ph | H | 143-148 |
| 1-178 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Pen | アモルファス |
| 1-179 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Pen | 181-184 |
| 1-180 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Hex | アモルファス |
| 1-181 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Hex | 175-178 |

表-10

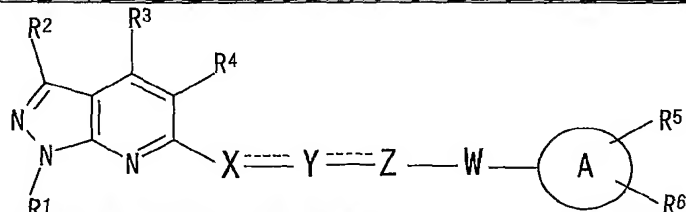



















|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|--------------------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-182 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NHCH ₃ |  | 3-Me | 5-Me | 211-214 |
| 1-183 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NHCH ₃ |  | 3-Me | 5-Me | 227-229 |
| 1-184 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Ph | アモルファス |
| 1-185 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Ph | 205-209 |
| 1-186 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 3-Cl | 241-243 |
| 1-187 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 3-Cl | 212-215 |
| 1-188 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 3-Cl | 215-219 |
| 1-189 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 243-245 |
| 1-190 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 229-232 |
| 1-191 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 4-Me | 256-258 |
| 1-192 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 4-Me | 213-215 |
| 1-193 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 231-233 |
| 1-194 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 204-209 |
| 1-195 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 231-234 |
| 1-196 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 195-197 |
| 1-197 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 5-Me | 243-244 |
| 1-198 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 5-Me | 197-200 |
| 1-199 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 205-209 |
| 1-200 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 196-198 |
| 1-201 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- | | | | 229-234 |

表-11

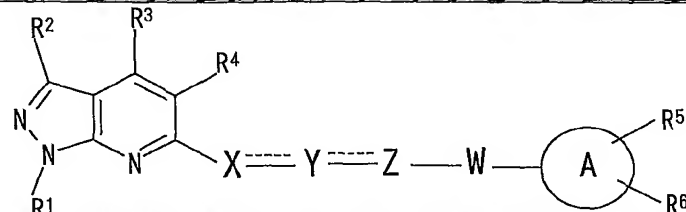
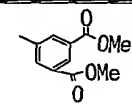
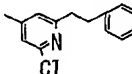
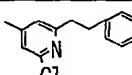




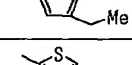
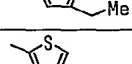
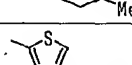
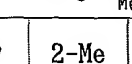


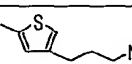
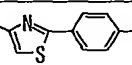
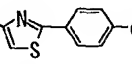
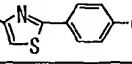
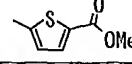

|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-202 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 239-240 |
| 1-203 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | アモルファス |
| 1-204 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | アモルファス |
| 1-205 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-t-But | 5-t-But | 231-234 |
| 1-206 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-t-But | 5-t-But | 285-287 |
| 1-207 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | 5-Br | 248-249 |
| 1-208 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | 5-Br | 276-279 |
| 1-209 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 214-219 |
| 1-210 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 209-211 |
| 1-211 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 229-231 |
| 1-212 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 191-194 |
| 1-213 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 3-Br | 241-243 |
| 1-214 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | 3-Br | 222-224 |
| 1-215 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 210-213 |
| 1-216 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 198-202 |
| 1-217 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 240-242 |
| 1-218 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | アモルファス |
| 1-219 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 204-208 |
| 1-220 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 205-210 |

表-12

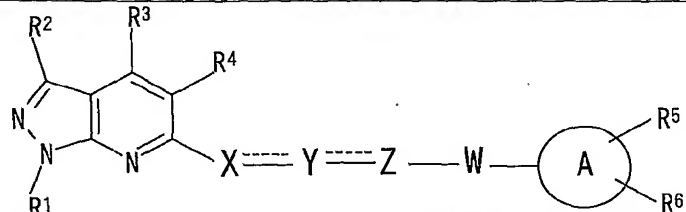


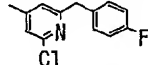
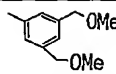
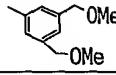
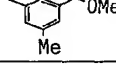
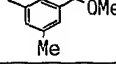
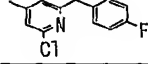
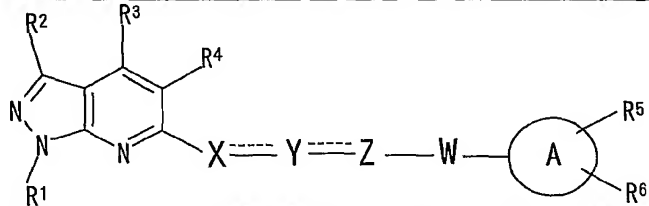
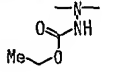

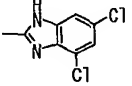
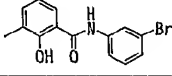



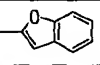
|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-221 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Hep | 176-178 |
| 1-222 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Hep | 156-159 |
| 1-223 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 134-140 |
| 1-224 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | アモルファス |
| 1-225 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 207-211 |
| 1-226 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 171-174 |
| 1-227 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 217-219 |
| 1-228 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 168-173 |

表-13

|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|---|------|------|------|--|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 1-229 | Me | Me | i-Pro | H |  | 単 | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |
| 1-230 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | 単 | 単 |  | | | アモルファス |
| 1-231 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | 単 | 単 | 単 |  | | | - |
| 1-232 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 214-217 |
| 1-233 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 214-219 |
| 1-234 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | 283-288 |
| 1-235 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | アモルファス |

実施例2

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)尿素 メタンスルホン酸塩

実施例1で得られたN-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)尿素(386mg)をアセトン(2mL)に熱時溶解し、室温まで冷却後、メタンスルホン酸(65μL)を加え、室温で1日放置した。生じた結晶を濾取し、減圧乾燥することによって、N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)尿素 メタンスルホン酸塩(376mg)を得た。

¹H-NMR(300MHz, δ ppm, DMSO)

1.26(6H, d, J=6.8Hz), 2.39(3H, s), 2.49(3H, s), 2.50(3H, s), 3.44(1H, septet, J=6.8 Hz), 6.39(1H, s), 6.96(2H, br. s), 7.81(2H, br. s), 8.87(1H, br. s)

m.p. 178-179°C

実施例 2-2~2-24

実施例 2 と同様にして、実施例 2-2~2-24 の化合物を得た。得られた化合物を表 14 および表 15 に示した。

表-14

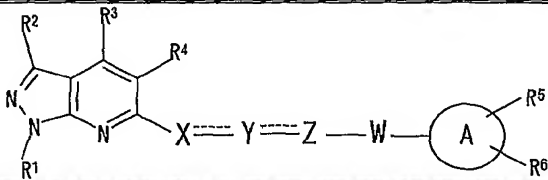










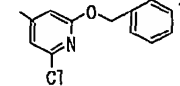
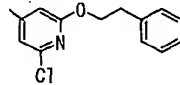



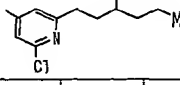


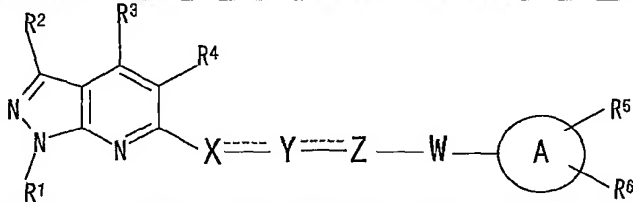






|  | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|------|---|----------------|----------------|-----------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | 塩 | m. p. |
| 2 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | メタンスルホン酸塩 | 192-193 |
| 2-2 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | トリム酸塩 | 234-236 |
| 2-3 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | メタンスルホン酸塩 | 178-179 |
| 2-4 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | L-酒石酸塩 | 174-176 |
| 2-5 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | 7-フル酸塩 | 187-188 |
| 2-6 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | L-酒石酸塩 | 156-158 |
| 2-7 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | ケノ酸塩 | 155-157 |
| 2-8 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Et | メタンスルホン酸塩 | 209-213 |
| 2-9 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | メタンスルホン酸塩 | 210-214 |
| 2-10 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | メタンスルホン酸塩 | 191-196 |
| 2-11 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | メタンスルホン酸塩 | 191-196 |
| 2-12 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | メタンスルホン酸塩 | 209-213 |
| 2-13 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | 塩酸塩 | アモルファス |
| 2-14 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-i-Pen | メタンスルホン酸塩 | 206-211 |
| 2-15 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Pro | メタンスルホン酸塩 | 189-194 |
| 2-16 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | | | メタンスルホン酸塩 | 159-166 |
| 2-17 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | メタンスルホン酸塩 | アモルファス |
| 2-18 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | メタンスルホン酸塩 | アモルファス |

表-15

|  | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|------|------|---|----------------|----------------|----------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | 塩 | m. p. |
| 2-19 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Me | H | メタソルホン酸塩 | 145-157 |
| 2-20 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-But | メタソルホン酸塩 | 201-208 |
| 2-21 | Me | Me | i-Pro | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-But | メタソルホン酸塩 | アモルファス |
| 2-22 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-i-But | メタソルホン酸塩 | 177-184 |
| 2-23 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Pen | メタソルホン酸塩 | 196-199 |
| 2-24 | Me | Me | Me | H | -NH- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-n-Hex | メタソルホン酸塩 | 179-182 |

実施例3

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)メチル-N'-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)尿素

工程2-1: a) 1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イルアルデヒド(12)

1H-6-ブロモ-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン(7)(10.91g)をTHF(160mL)に溶解し、ドライアイス-エタノール浴下で、この溶液にn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(32.5mL)を滴下した。滴下5分後、N,N-ジメチルホルムアミド(4.7mL)を加え、ドライアイス-エタノール浴下で2.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で攪拌した。得られた有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより、濃褐色のオイル(8.85g)を得た。これをシリカゲルカラム精製することにより、1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ

[3, 4-b] ピリジン-6-イルアルデヒド (12) (3.65 g) を得た。
工程2-2 : b) 1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イルアルドキシム (13)

実施例3のa) で得られた1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イルアルデヒド (12) (3.65 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.41 g) 及び炭酸カリウム (2.44 g) をエタノール (70 mL) と水 (35 mL) との混合溶媒に溶解し、これを室温で3日間攪拌した。これに酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた粗結晶をイソプロピルエーテルで再結晶することにより、1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イルアルドキシム (13) (2.47 g) を得た。

工程2-3 : c) 1H-6-アミノメチル-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (14)

実施例3のb) で得られた1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イルアルドキシム (13) (2.48 g) を、亜鉛 (6.98 g) の存在下で酢酸 (85 mL) に懸濁させ、この懸濁液を水浴下で1時間攪拌した。亜鉛をハイフロスーパーセルを用いて濾去し、濾液を濃縮した。濃縮液を酢酸エチルで希釈し、1N炭酸カリウム及び飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮することにより、1H-6-アミノメチル-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (14) (0.79 g) を淡黄色オイルとして得た。

工程2-4 : d) N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) メチル-N'-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素 (1-2)

1H-6-ヒドラジノ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (18) の代わりに、実施例3のc) で得られた1H-6-アミノメチル-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (14) を用いる以外は実施例1のf) と同様の方法で、N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)

メチル-N'-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)尿素(1-2)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm, CDCl_3)

1.36(6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.68(3H, s), 3.60(1H, septet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.94(3H, s), 4.65(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 6.30(1H, s), 6.89(1H, s), 7.42(2H, s), 8.10(1H, s)

FAB(+)MS(低分解能, m/z) 407

m.p. 233-236°C

実施例3-2~3-33

実施例3と同様にして、実施例3-2~3-33の化合物を得た。得られた化合物を表16および表17に示した。

但し、実施例3-2~3-33の化合物のうち、Xが $-\text{CH}_2-$ 、Yが $-\text{NH}-$ 、Zが $-\text{CO}-$ 及びWが $-\text{NH}-$ である化合物以外の化合物については、以下のように、実施例3の方法、それに準ずる方法又はその一部を修飾した方法により製造した。

実施例3-2および3-3に関しては、それぞれ、工程2-2の終了後、一般式(13)の化合物(以下、化合物(13)と略する)に、ベンゾイルクロリド化合物又は化合物(11)を用いて得た。

実施例3-7及び3-8に関しては、工程2-2の終了後、一般式(12)の化合物を水素化ホウ素ナトリウムで還元して対応するアルコールを得、これを工程2-4に付すことによって目的化合物を得た。

実施例3-9および3-10に関しては、一般式(7)の化合物とアクリル酸エチルでヘック反応を行うことによって、アクリル酸エステル誘導体を得た。これをアルカリで加水分解してアクリル酸誘導体とし、更にこの誘導体と一般式(18)の化合物とを、N,N-ジメチルホルムアミド中、ヒドロキシベンズトリアゾールの存在下、ジクロヘキシルカルボジイミドで縮合反応させることにより目的化合物を得た。

実施例3-11および3-12に関しては、それぞれ、実施例3-9および3-10で得られた化合物を水素添加反応に付すことにより、目的化合物を得ることができる。

実施例3-13に関しては、一般式(14)の化合物を、ソジウムメトキシド

の存在下、パラホルムアルデヒドと反応させ、ただちに水素化ホウ素ナトリウムで還元反応を行うことにより、N-メチル化された一般式(14)の化合物を得た。これを工程2-4に付すことにより目的化合物を得た。

実施例3-19に関しては、実施例3-6で得られた化合物を、冷却下、テトラヒドロフラン中、n-ブチルリチウムと反応させた後、系内で化合物(11)と反応させることにより目的化合物を得た。

実施例3-24、3-25及び3-26に関しては、工程2-1でN,N-ジメチルホルムアミドの代わりにジメチルアセトアミドを用いて、アセチルピラゾロピリジン誘導体を得た。この誘導体とヒドロキシルアミン塩酸塩を、炭酸カリウムの存在下、水性エタノール中、加熱下反応させてオキシム誘導体を得た。この誘導体を酢酸溶媒中、粉末亜鉛で還元反応を行い、エチルアミン誘導体を得た。このエチルアミン誘導体を工程2-4に付すことにより目的化合物を得た。

実施例3-27に関しては、N-(2-(3-ピリジル)エチル)-3,5-ジクロロアニリンを用いて一般式(19)の化合物を合成し、これを工程5-1に付することにより目的化合物を得た。

表-16

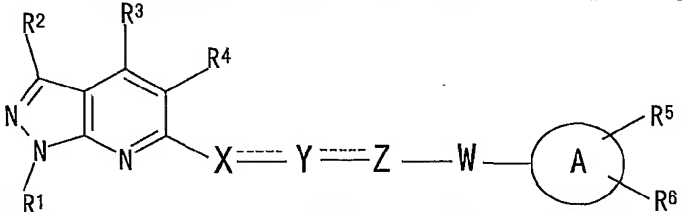


















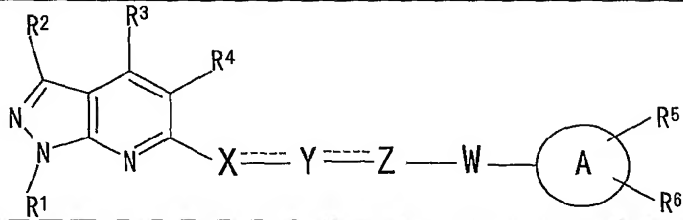












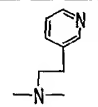







|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|------------------------|------|--------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 3 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | 233-236 |
| 3-2 | Me | Me | i-Pro | H | -CH= | =N- | -O- | -CO- |  | 3-Cl | 5-Cl | 167-172 |
| 3-3 | Me | Me | i-Pro | H | -CH= | =N- | -O- | -CONH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 148-156 |
| 3-4 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 190-194 |
| 3-5 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 188-192 |
| 3-6 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 214-218 |
| 3-7 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -O- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 135-142 |
| 3-8 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -O- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 107-113 |
| 3-9 | Me | Me | i-Pro | H | -CH= | =CH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | アモルファス |
| 3-10 | Me | Me | i-Pro | H | -CH= | =CH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | アモルファス |
| 3-11 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -CH ₂ - | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | アモルファス |
| 3-12 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -CH ₂ - | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | アモルファス |
| 3-13 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NMe- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | oil |
| 3-14 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NMe- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |
| 3-15 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NCO ₂ Me- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | アモルファス |
| 3-16 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NCO ₂ Ph- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |
| 3-17 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | H | H | - |
| 3-18 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NCO ₂ tBu- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |

表-17

|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|---|------|--|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 3-19 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - |  | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 213-219 |
| 3-20 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- |  |  | 3-Cl | 5-Cl | 74/77 |
| 3-21 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - |  | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | oil |
| 3-22 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - |  | -CO- | -NCO ₂ Ph- |  | 3-Cl | 5-Cl | oil |
| 3-23 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NCO ₂ Ph- |  | 3-Cl | 5-Cl | 74/77 |
| 3-24 | Me | Me | i-Pro | H | -CHMe- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 221-223 |
| 3-25 | Me | Me | i-Pro | H | -CHMe- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 223-224 |
| 3-26 | Me | Me | i-Pro | H | -CHMe- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | 234-237 |
| 3-27 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- |  |  | 3-Cl | 5-Cl | oil |
| 3-28 | Me | Me | OMe | Me | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 269-279 |
| 3-29 | Me | Me | OMe | Me | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | - |
| 3-30 | Me | Me | OMe | Me | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | - |
| 3-31 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Et | 210-215 |
| 3-32 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-OMe | 182-187 |
| 3-33 | Me | Me | i-Pro | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Me | 222-226 |

実施例 4

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) オキシ-N' - (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素

工程 3-1 : a) エチル N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) オキシアセチミデート (15)

エチル N-ヒドロキシアセチミデート (1.26 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (35 mL) に溶解し、氷冷下、tert-ブトキシカリウム (1.36 g) を加え、2.5 時間攪拌した。この溶液に、1H-6-ブロモ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (7) (1.20 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液を氷冷下に加え、室温で 19 時間攪拌した。これに水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮することにより、エチル N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) オキシアセチミデート (15) (1.27 g) を得た。

工程 3-2 : b) O- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) ヒドロキシルアミン (16)

実施例 4 の a) で得られたエチル N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) オキシアセチミデート (15) (1.06 g) をメタノール (9 mL) に溶解し、この溶液に 20.5 N 硫酸 (0.9 mL) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。1 N 炭酸ナトリウムで中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮することにより、O- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) ヒドロキシルアミン (16) (781 mg) を得た。

工程 3-3 : c) N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) オキシ-N' - (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素 (1-3)

1H-6-ヒドラジノ-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3,

4-b] ピリジン (8) の代わりに、実施例 4 の b) で得られた O- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) ヒドロキシルアミン (16) を用いる以外は全て実施例 1 の f) と同様の方法で、N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) オキシ-N'- (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素 (1-3) を得た。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃)

1.36(6H, d, J=6.8Hz), 2.64(3H, s), 3.57(1H, septet, J=6.8Hz), 3.95(3H, s), 6.62(1H, s), 7.51(2H, s), 7.82(1H, s), 8.85(1H, s)

FAB(+)MS(低分解能, m/z) 409

アモルファス

実施例 4-2 ~ 4-22

実施例 4 と同様にして実施例 4-2 ~ 4-22 の化合物を得た。得られた化合物を表 18 および表 19 に示した。

但し、実施例 4-2 ~ 4-22 の化合物のうち、X が -O-、Y が -NH-、Z が -CO- 及び W が -NH- である化合物以外の化合物については、以下のよう、実施例 4 の方法、それに準ずる方法またはその一部を修飾した方法により製造した。

実施例 4-5、4-6 および 4-7 に関しては、行程 3-3 において化合物 (11) を 2 当量用いて目的化合物を得た。

実施例 4-8、4-9 および 4-10 に関しては、工程 3-1 において N 保護ヒドロキシルアミンとして N-ベンジル-N-(tert ブトキシカルボニル) ヒドロキシルアミンを用いて一般式 (15) の化合物の類似体を得、これを引き続き、工程 3-2 及び 3-3 に付すことにより目的化合物を得た。

実施例 4-11、4-12 及び 4-13 に関しては、まず、ジメチルホルムアミド中、tert-ブトキシカリウムの存在下、室温または冷却下、一般式 (6) の化合物とブromo酢酸エチルとを反応させ、次にアルカリで加水分解してヒドロキシ酢酸化合物を得た。これと一般式 (18) の化合物とを、ジメチルホルムアミド中、ヒドロキシベンズトリアゾールの存在下、ジシクロヘキシルカルボジイ

ミドで、縮合反応に付すことにより目的化合物を得た。

化合物 4-17 及び 4-18 に関しては、工程 3-1 において N 保護ヒドロキシルアミンとして N-メチル-N-(tert ブトキシカルボニル) ヒドロキシルアミンを用いて一般式 (15) の化合物の類似体を得、これを引き続き、工程 3-2 および 3-3 に付すことにより目的化合物を得た。

表-18

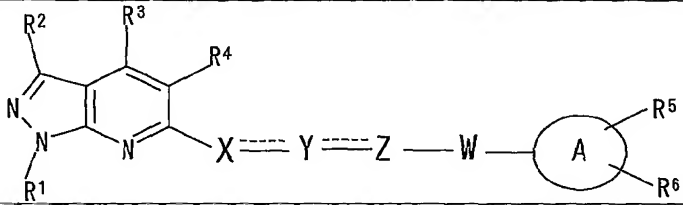




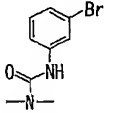

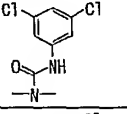

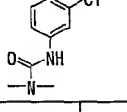











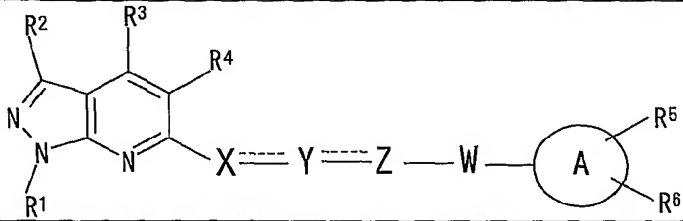





|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|---|------|------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 4 | Me | Me | i-Pro | H | -O- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | - |
| 4-2 | Me | Me | Me | H | -O- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 169-170 |
| 4-3 | Me | Me | Me | H | -O- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 200-204 |
| 4-4 | Me | Me | Me | H | -O- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 159-163 |
| 4-5 | Me | Me | Me | H | -O- |  | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 164-168 |
| 4-6 | Me | Me | Me | H | -O- |  | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 166-176 |
| 4-7 | Me | Me | Me | H | -O- |  | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 164-166 |
| 4-8 | Me | Me | Me | H | -O- | -NBn- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 129-133 |
| 4-9 | Me | Me | Me | H | -O- | -NBn- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 129-133 |
| 4-10 | Me | Me | Me | H | -O- | -NBn- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 124-128 |
| 4-11 | Me | Me | Me | H | -O- | -CH ₂ - | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 154-156 |
| 4-12 | Me | Me | Me | H | -O- | -CH ₂ - | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 140-143 |
| 4-13 | Me | Me | Me | H | -O- | -CH ₂ - | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 194-200 |
| 4-14 | Me | Me | i-Pro | H | -O- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | H | 158-160 |
| 4-15 | Me | Me | i-Pro | H | -O- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 158-163 |
| 4-16 | Me | Me | i-Pro | H | -O- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 181-183 |
| 4-17 | Me | Me | Me | H | -O- | -NMe- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 130-135 |

表-19

|  | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-------|------|------|---|----------------|----------------|---------|
| 実施例 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Y | Z | W | A | R ⁵ | R ⁶ | m.p. |
| 4-18 | Me | Me | Me | H | -O- | -NMe- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 152-157 |
| 4-19 | Me | Me | i-Pro | H | -O- | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | 156-162 |
| 4-20 | Me | Me | OMe | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Br | H | 241-243 |
| 4-21 | Me | Me | OMe | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 3-Cl | 5-Cl | 262-266 |
| 4-22 | Me | Me | OMe | H | -CH ₂ - | -NH- | -CO- | -NH- |  | 2-Cl | 6-Cl | 258-266 |

薬理試験

試験例(1): hAGR16発現CHO膜に対する³H-Sph-1-P結合抑制試験

hAGR16発現CHO細胞をダルベッコ改変イーグルMEM(低グルコース、10%ウシ胎児血清、10 μ g/ml ピューロマイシン)培地中で培養し、細胞が密になった時に無血清培地(0.3%ウシ血清アルブミン、ダルベッコ改変イーグルMEM、低グルコース)に交換し、一晚培養した。その後細胞をはがし、テフロンホモジナイザーで破碎した後、100,000Gで1時間×2回超遠心を行った。得られた膜画分を凍結保存し、以下の実験に用いた。

被検物質(最終DMSO(Dimethyl sulfoxide)濃度は1.0%)125 μ lを24穴プレートに添加した後、³H標識Sph-1-P(最終濃度2nM)を125 μ l添加した。最後に、hAGR16発現CHO膜(最終濃度100 μ g/well)を250 μ l添加した。4℃で2時間攪拌後、ハーベスター(PACKARD)でGF/B フィルターにトラップした。これを乾燥後、マイクロシンチを添加し、Top Count(PACKARD)で放射活性を測定した。化合物無添加(Total binding)の場合と化合

物の代わりに最終濃度 $10\ \mu\text{M}$ の非標識 Sph-1-P 添加 (Nonspecific binding) の場合の放射活性値の差を 100% とし、被検物質の放射活性の抑制率から IC_{50} を求めた。

試験例 (2): rAGR16 および hEdg3 発現 CHO 膜に対する ^3H -Sph-1-P 結合抑制試験

膜画分の調製および被検物質の評価方法は、試験例 (1) と同じとした。

試験例 (3): Sph-1-P 刺激ヒト正常肺線維芽細胞 (HLF) 増殖抑制試験

HLF ($2000\ \text{cells}/200\ \mu\text{l}/\text{well}$) を 96 穴プレートに撻き込み、RPMI 1640 10% ウシ胎児血清培地を用い、 37°C で 2 日間培養した。その後、PBS (Phosphate Bufferd Saline) で細胞を洗浄後、ウシ胎児血清を含まない RPMI 培地に交換し、1 日培養した。さらに、被検物質 (最終濃度 $10^{-3}\text{M} \sim 10^{-5}\text{M}$, 最終 DMSO 濃度は 0.1%) $8\ \mu\text{l}$ を添加した後、Sph-1-P (最終濃度 $1\ \mu\text{M}$) を $50\ \mu\text{l}$ 添加した。18 時間後に ^3H 標識チミジンを添加し、さらに 6 時間後、ハーベスター (PACKARD) で GF/B フィルターにトラップした。これを乾燥後、マイクロシンチを $50\ \mu\text{l}$ 添加し、Top Count (PACKARD) で放射活性を測定した。被検物質の活性は、化合物非添加群に対して 50% の放射活性を示す値を IC_{50} として評価した。

上記試験例 (1) ~ (3) の試験結果を表 20 および表 21 に示した。

表-20

| 実施例 | 試験例 (1) hAGR16 IC ₅₀ (μM) | 試験例 (2) rAGR16 IC ₅₀ (μM) | 試験例 (2) hEdg3 10μ抑制 (%) | 試験例 (3) HLF 増殖抑制 IC ₅₀ (μM) |
|-------|--|--|-------------------------------|--|
| 1 | 0.017 | 0.015 | 4.2 | 0.13 |
| 1-42 | 0.044 | 0.053 | 0 | 0.19 |
| 1-43 | 0.026 | 0.032 | 0 | 0.17 |
| 1-44 | 0.023 | 0.011 | 1.4 | 0.32 |
| 1-72 | 0.076 | 0.046 | - | 0.79 |
| 1-76 | 0.012 | - | - | 0.16 |
| 1-80 | 0.0041 | - | - | 0.12 |
| 1-81 | 0.055 | - | - | 1.70 |
| 1-82 | 0.005 | 0.023 | 9.9 | 0.29 |
| 1-83 | 0.01 | - | - | 0.18 |
| 1-85 | 0.053 | - | - | 0.04 |
| 1-86 | 0.01 | - | - | 0.32 |
| 1-87 | 0.0041 | 0.03 | 14.2 | 0.21 |
| 1-88 | 0.067 | - | - | 1.80 |
| 1-89 | 0.027 | - | - | 0.59 |
| 1-90 | 0.042 | - | - | 0.23 |
| 1-91 | 0.049 | - | - | - |
| 1-111 | 0.034 | - | - | 0.19 |
| 1-117 | 0.018 | - | - | 0.15 |
| 1-118 | 0.01 | - | - | 0.023 |
| 1-120 | 0.068 | - | - | 0.15 |
| 1-121 | 0.068 | - | - | 0.094 |
| 1-122 | 0.022 | - | - | 0.035 |
| 1-123 | 0.023 | - | - | 0.15 |
| 1-124 | 0.026 | - | - | 0.028 |
| 1-126 | 0.085 | - | - | 0.31 |
| 1-129 | 0.028 | - | - | 0.16 |
| 1-131 | 0.023 | - | - | 0.13 |
| 1-132 | 0.018 | - | - | 0.064 |
| 1-165 | 0.048 | - | - | 0.051 |
| 1-166 | 0.052 | - | - | 0.12 |
| 1-175 | 0.022 | - | - | 0.047 |
| 1-178 | 0.02 | - | - | 0.027 |
| 1-179 | 0.026 | - | - | 0.11 |
| 1-180 | 0.024 | - | - | 0.025 |
| 1-181 | 0.02 | - | - | 0.13 |
| 1-184 | 0.021 | - | - | - |
| 1-185 | 0.02 | - | - | - |
| 1-196 | 0.046 | - | - | - |
| 1-202 | 0.093 | - | - | - |
| 1-203 | 0.03 | - | - | - |

表-21

| 実施例 | 試験例(1) hAGR16 IC ₅₀ (μM) | 試験例(2) rAGR16 IC ₅₀ (μM) | 試験例(2) hEdg3 10μ抑制 (%) | 試験例(3) HLF 増殖抑制 IC ₅₀ (μM) |
|-------|---|---|------------------------------|---|
| 1-204 | 0.051 | - | - | - |
| 1-207 | <0.01 | - | - | - |
| 1-208 | 0.057 | - | - | - |
| 1-214 | 0.05 | - | - | - |
| 1-221 | 0.014 | - | - | - |
| 1-222 | <0.01 | - | - | - |
| 1-223 | 0.075 | - | - | - |
| 1-226 | 0.026 | - | - | - |
| 2-13 | 0.022 | - | - | - |
| 2-14 | 0.023 | - | - | - |
| 2-15 | 0.032 | - | - | - |
| 2-16 | 0.02 | - | - | - |
| 2-20 | 0.016 | - | - | - |
| 2-21 | <0.01 | - | - | - |
| 2-22 | 0.029 | - | - | - |
| 2-23 | 0.025 | - | - | - |
| 2-24 | 0.02 | - | - | - |
| 3 | 0.039 | 0.02 | - | 0.056 |
| 3-6 | 0.12 | 0.046 | - | - |
| 3-31 | 0.017 | - | - | - |
| 3-33 | 0.017 | - | - | - |
| 4 | 0.31 | 0.033 | - | 0.073 |
| 4-14 | 0.096 | 0.050 | 0 | 0.25 |
| 4-15 | 0.068 | 0.022 | 3.7 | 0.16 |
| 4-16 | 0.033 | 0.056 | 0 | 0.2 |

試験例(4): DMN肝炎試験

SDラット (SLC 雄6W) に、DMN (N-Dimethyl nitrosoamine) を $12\mu\text{l}/\text{ml}$ となるように生理食塩水で希釈したものを、試験開始から0、1、2、7、8、9日目に腹腔内投与 ($1\text{ml}/\text{kg}$) した。被検化合物は3、10、30mg/kgで1日2回経口投与し、またポジティブコントロールとして抗TGF- β 抗体5mg/kgを0、3、7、10日目に静脈内投与し、14日目に解剖した。肝臓を摘出し、OH-Proline定量用に約100mgの切片を切り分け、残りをホルマリン中に保存した。

OH-Proline定量測定は、以下のようにして行った。アセトン中で2日間以上脱脂・脱水を行い、真空デシケーター内で乾燥させて乾重量を測定した

肝切片を、テフロンライナーキャップ付ガラス試験管に入れ、5 ml の 6 N HCl を添加して 118℃ で 24 時間加水分解した。65℃ で加温しながら窒素ガスを吹き付けて HCl を蒸発・乾固した後、1 mL の純水に溶解して OH-Proline 定量用サンプルとした。0.5 ml のサンプル溶液に 3 ml のクエン酸-リン酸緩衝溶液、0.5 ml の過ヨウ素酸溶液を加えて混和し、さらに 1.75 ml のトルエン抽出液を加えて室温で 1 時間振盪した後、1500 rpm、10 分間遠心した。有機層 0.6 ml を試験管に分取してエールリッヒ試薬 0.15 ml を添加し、室温で 45 分間放置した後、565 nm の吸光度を測定した。OH-Proline 量は、組織サンプルの乾燥重量で補正した値で示した。上記試験例 (4) の試験結果を表 22 に示した。

表 22

| 実施例 | 試験例 4 |
|------|---|
| | 肝臓乾燥単位重量あたりに含まれる hydroxy proline 量の抑制率(%) |
| 1 | 70.5 |
| 1-82 | 59.5 |

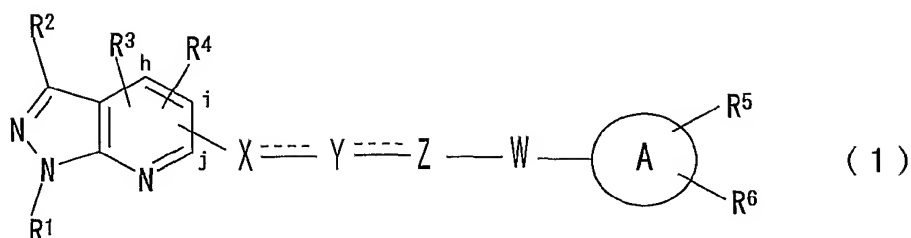
上記試験から明らかなとおり、本発明の新規ピラゾロピリジン化合物及びその製薬上許容される塩は、Edg-5 レセプターに対して選択的に作用する。また、Sph-1-P 刺激ヒト正常肺線維芽細胞の増殖を有意に抑制した。さらに、DMN 肝炎モデルにおいても、コラーゲン（線維症の主な原因）に含有されるヒドロキシプロリン（OH-Proline）の量を有意に抑制した。

以上のことから、本発明化合物は、Edg-5 レセプターが特異的に存在する血管平滑筋、腎臓、肺、肝臓組織に関する治療薬、特にこれらの組織の線維化を防ぐ、優れた治療薬として有用である。

本出願は日本で出願された、特願 2000-185067 および特願 2001-070593 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものである。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



〔式中、

R^1 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基又は $-COR^7$ （ここで、 R^7 は、 C_{1-8} アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基又は置換されていてもよいアラルキルオキシ基である）であり；

R^2 は、 C_{1-8} アルキル基又は置換されていてもよいアリール基であり；

R^3 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基又は置換されていてもよいアリール基であり；

R^4 は、水素原子又は C_{1-8} アルキル基であり；

R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、 C_{2-6} アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、ジ（ C_{1-8} アルキル）アミノ基、アシル基、水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、アルコキシアルキル基又は $-CONHR^8$ （ここで、 R^8 は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である）であり；

X は、 $-N(R^9)-$ （ここで、 R^9 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基又は $-NHR^{10}$ （ここで、 R^{10} は、カルボキシ基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基である）である）、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ 又は $-CH(R^{11})-$ （ここで、 R^{11} は、水素原子又は C_{1-8} アルキル基である）であり；

Yは、 $-N(R^{12})-$ （ここで、 R^{12} は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は $-CONHR^{13}$ （ここで、 R^{13} は、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である）である）、 $=N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 又は単結合であり；

Zは、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は単結合であり；

Wは、 $-N(R^{14})-$ （ここで、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基又はヘテロアリール C_{1-8} アルキル基である）、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ （但し、窒素原子は環Aと結合する）、 $-CH_2-$ 、 $-NHC$
 H_2- （但し、炭素原子は環Aと結合する）又は単結合であり；

は、二重結合又は一重結合であり；

環Aは、置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基又は C_{3-7} シクロアルキル基である〕で表わされるピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

2. R^1 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は $-COR^7$ （ここで、 R^7 は、 C_{1-6} アルキル基、アリール基、アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリールオキシ基又はアラルキルオキシ基である）であり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル基又はアリール基であり；

R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基又はアリール基であり；

R^4 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり；

R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、 C_{2-6} アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、アシル基、水酸基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基又は $-CONHR^8$ （ここで、 R^8 はアリール基又はアラルキル基で

ある)であり;

Xは、 $-N(R^9)-$ (ここで、 R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は $-NHR^{10}$ (ここで、 R^{10} は、カルボキシ基又は C_{2-6} アルコキシカルボニル基である)である)、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-CH=$ 又は $-CH(R^{11})-$ (ここで、 R^{11} は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基である)であり;

Yは、 $-N(R^{12})-$ (ここで、 R^{12} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アラルキル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は $-CONHR^{13}$ (ここで、 R^{13} は、アリール基又はアラルキル基である)である)、 $=N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 又は単結合であり;

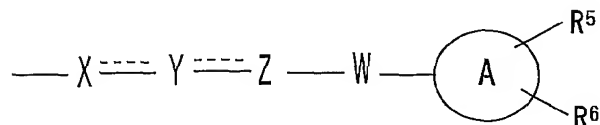
Zは、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 又は単結合であり;

Wは、 $-N(R^{14})-$ (ここで、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基又はヘテロアリール C_{1-6} アルキル基である)、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ (但し、窒素原子は環Aと結合する)、 $-CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ (但し、炭素原子は環Aと結合する)又は単結合であり;

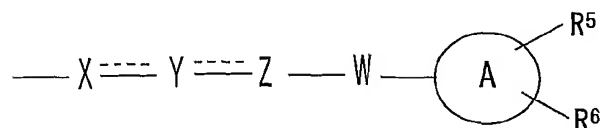
は、二重結合又は一重結合であり;

環Aは、アリール基、ヘテロアリール基又は C_{3-7} シクロアルキル基である、請求の範囲1記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

3. R^3 、 R^4 および式



で表わされる置換基のピリジン環上の置換位置が、 R^3 がh位、 R^4 がi位、式



で表わされる置換基がj位である、請求の範囲2記載のピラゾロピリジン化合物

又はその製薬上許容される塩。

4. R^1 が C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 が C_{1-6} アルキル基であり、かつ R^4 が水素原子である、請求の範囲3記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

5. Yが $-NH-$ 又は $=N-$ であり、Zが $-CO-$ であり、かつWが $-NH-$ である、請求の範囲4記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

6. 環Aがアリール基である、請求の範囲5記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

7. アリール基がフェニル基である、請求の範囲6記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

8. 環Aがヘテロアリール基である、請求の範囲5記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

9. ヘテロアリール基がピリジル基又はチエニル基である、請求の範囲8記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

10. ヘテロアリール基がピリジル基である、請求の範囲9記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

11. Xが $-NH-$ 又は $-N=$ である、請求の範囲5乃至10のいずれかに記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

12. Xが $-CH_2-$ である、請求の範囲5乃至10のいずれかに記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

13. Xが $-O-$ である、請求の範囲5乃至10のいずれかに記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

14. N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2, 3-ジプロモチオフェン-5-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イ

ル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-プロピルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-プロピルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-イソプロピルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-イソブチルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-イソペンチルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-イソペンチルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-メトキシ-6-メチルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3, 5-ジメチルフェニル) 尿素、
N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6- (3-メチルヘキシル) ピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6- (3-メチルヘキシル) ピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2, 3-ジクロロチオフェン-5-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-ペンチルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-ペンチルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-ヘキシルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-ヘキシルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-ブチル-6-クロロピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-フェニルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-フェニルピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロチオフェン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(3,5-ジ(メトキシカルボニル)フェニル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-(2-フェニルエチル)ピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ-N'-(2-クロロ-6-(2-フェニルエチル)ピリジン-4-イル)尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリ

ジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-ブチルピリジン-4-イル) 尿素、

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3, 5-ジブromoフェニル) 尿素、

N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3, 5-ジブromoフェニル) 尿素、

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3-ブromo-2-メチルチオフェン-5-イル) 尿素、

N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-イソブチルピリジン-4-イル) 尿素、

N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-ヘプチルピリジン-4-イル) 尿素、

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-ヘプチルピリジン-4-イル) 尿素、

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-((4-フルオロフェニル)メチル)ピリジン-4-イル) 尿素、

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3-(メトキシメチル)-5-メチルフェニル) 尿素、

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3-クロロフェニル) 尿素、

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3, 5-ジクロロフェニル) 尿素、

N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (3-ブromoフェニル) 尿素、

N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イ

ル) アミノ-N' - (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-エトキシピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2, 6-ジエトキシピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (6-ベンジルオキシ-2-クロロピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2, 6-ジメトキシピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-エチルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル) 尿素、
N- (1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) アミノ-N' - (2-クロロ-6-エチルピリジン-4-イル) 尿素、
1H-6- (((2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル) アミノ) カルボニ

ルアゾ) - 4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

1H-6-(((2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) アミノ) カルボニルアゾ) - 4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) メチル-N'-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) メチル-N'-(3, 5-ジクロロフェニル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) メチル-N'-(2-クロロ-6-エチルピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) メチル-N'-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) オキシ-N'-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) オキシ-N'-(3-クロロフェニル) 尿素、

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) オキシ-N'-(3-ブロモフェニル) 尿素および

N-(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) オキシ-N'-(3, 5-ジクロロフェニル) 尿素

からなる群より選ばれる請求の範囲1記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩。

15. 請求の範囲1乃至14のいずれかに記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩と医薬的に許容される担体を含有してなる医薬組成物。

16. 請求の範囲1乃至14のいずれかに記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有するスフィンゴシン-1-リン酸受容体拮抗剤。

17. 請求の範囲1乃至14のいずれかに記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する線維症治療薬。
18. 請求の範囲1乃至14のいずれかに記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する肝線維症治療薬。
19. 請求の範囲1乃至14のいずれかに記載のピラゾロピリジン化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する肺線維症治療薬。
20. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗作用を有する化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる線維症治療薬。
21. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体がEdg-5である、請求の範囲20記載の線維症治療薬。
22. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗作用を有する化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる肝線維症治療薬。
23. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体がEdg-5である、請求の範囲22記載の肝線維症治療薬。
24. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗作用を有する化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる肺線維症治療薬。
25. スフィンゴシンー1ーリン酸受容体がEdg-5である、請求の範囲24記載の肺線維症治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05187

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D471/04, A61K31/437, 444, A61P43/00, 1/16, 11/00, 13/12, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D471/00-22, A61K31/41-555, A61P43/00, 1/16, 11/00, 13/12, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | Siddiqi, Suhaib M., et al., "A survey of nonxanthine derivatives as adenosine receptor ligands", Nucleosides & Nucleotides, (1996), Vol.15, Nos.1 to 3, pages 693 to 717; page 697, chemical compounds 18, 19 | 1, 3, 15 |
| X | Melani, F., et al., "Dipyrzolo[5,4-b:3',4'-d]pyridines. Synthesis, inhibition of benzodiazepine receptor binding and structure-activity relationships", Il farmaco, (1989), Vol.44, No.6, pages 585 to 594; page 587, scheme II, especially, chemical compound Nos. I (a) to I (o) | 1-3, 15 |
| X | De Mello, et al., "New derivatives of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine heterocyclic system: synthesis and hydrogen and carbon assignments by 1D and 2D NMR", Quim. Nova, (1999), Vol.22, No.1, pages 26 to 30 | 1-3 |
| X | US 3542793 A (Ciba Ltd.), 24 November, 1970 (24.11.70), Claims; description, examples 6, 8, 11, 12 & FR 1509257 A | 1-2, 15 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
20 August, 2001 (20.08.01)

Date of mailing of the international search report
18 September, 2001 (18.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05187

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | US 4612318 A (Gruppo Lepetit SpA), 16 September, 1986 (16.09.86), Claims & EP 104522 A2 & JP 59-89679 A | 1-4, 15 |
| X | US 4260614 A (Chem. Fab. Von Heyden AG, Squib & Sons Inc. E R), 07 April, 1981 (07.04.81), Claims; description, chemical compound (II) & FR 2475550 A & JP 56-127374 A | 1, 15 |
| X | US 5024999 A (Nissan Chem. Ind., Ltd.), 18 June, 1991 (18.06.91), Claims; description, chemical compounds I-3, I-4, XX, XXII & EP 339358 A1 & JP 2-275878 A | 1, 15 |
| X | US 4822799 A (Sandoz Pharm. Corporation), 18 April, 1989 (18.04.89), Claims & EP 327500 A2 & JP 1-272584 A | 1, 15 |
| X | EP 535548 A1 (Kowa Co., Ltd., Nissan Chem. Ind., Ltd., Kyowa K.K., Nissan Kagaku Kogyo K.K.), 07 April, 1993 (07.04.93), Claims & US 6162798 A & JP 6-329540 A | 1, 15 |
| A | US 6060480 A (Asahi Glass Co., Ltd., Yoshitomi Pharm. Ind. K.K., Green Cross Corporation, Yoshitomi Seiyaku K.K.), 09 May, 2000 (09.05.00), Claims; description, page 7, column 9, lines 17 to 24 & EP 920866 A1 & WO 98/8514 A1 | 1-15, 17-19 |
| A | Davaille, Julien, et al., "Antiproliferative properties of Sphingosine 1-Phosphate in human hepatic myofibroblasts", The Journal of Biological Chemistry, November, 2000, Vol.275, No.44, pages 34628 to 34633 | 20-25 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.


PCT/JP01/05187

On the Subject of Investigation

Claims 20 to 25 relate to fibrosis remedies containing as the active ingredient compounds specified by a desired property, i.e., "sphingosine-1-phosphate receptor antagonism", and include all compounds having this property. However, only a small part of the claimed compounds are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT.

Further, the scope of "compounds exhibiting sphingosine -1-phosphate receptor antagonism" cannot be specified even in consideration of the technical common sense at the filing of this application, and thus claims 20 to 25 do not comply with the requirement of clearness as set forth in Article 6 of the PCT.

As to claims 20 to 25, therefore, search has been carried out about the relationship between sphingosine-1-phosphate receptor antagonism and fibrosis and fibrosis remedies containing as the active ingredient the compounds which are concretely set forth in the description and specified in claims 1 to 14.

| | | |
|--|--|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C07D471/04, A61K31/437, 444, A61P43/00, 1/16, 11/00, 13/12, 9/10 | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁷ C07D471/00-22, A61K31/41-555, A61P43/00, 1/16, 11/00, 13/12, 9/10 | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | Siddiqi, Suhaib M., et.al., A survey of nonxanthine derivatives as adenosine receptor ligands. Nucleosides & Nucleotides, 1996, vol.15, No.1-3, p.693-717. 第697頁の化合物18, 19を参照。 | 1, 3, 15 |
| X | Melani, F., et.al., Dipyrzolo[5,4-b:3',4'-d]pyridines. Synthesis, inhibition of benzodiazepine receptor binding and structure-activity relationships. Il farmaco, 1989, vol.44, No.6, p.585-594. 第587頁 SCHEME II に記載の化合物 no. (Ia)~(Io) を参照。 | 1-3, 15 |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | | |
| の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 20.08.01 | 国際調査報告の発送日 18.09.01 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ  4 P 3040 電話番号 03-3581-1101 内線 3490 | |

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|-------------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | De Mello., et al., New derivatives of 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine heterocyclic system: synthesis and hydrogen and carbon assignments by 1D and 2D NMR. Quim. Nova, 1999, vol.22, No.1, p.26-30. | 1-3 |
| X | US 3542793 A (CIBA LTD) 24.11月.1970(24.11.70) 特許請求の範囲、明細書中の EXAMPLE 6, 8, 11, 12 を参照。 &FR 1509257 A | 1-2, 15 |
| X | US 4612318 A (GRUPPO LEPETIT SPA) 16.9月.1986(16.09.86) 特許請求の範囲を参照。 &EP 104522 A2 &JP 59-89679 A | 1-4, 15 |
| X | US 4260614 A (CHEM FAB VON HEYDEN AG ; SQUIB & SONS INC E R) 7.4月.1981(07.04.81) 特許請求の範囲、明細書中の化合物(II)を参照。 &FR 2475550 A &JP 56-127374 A | 1, 15 |
| X | US 5024999 A (NISSAN CHEM IND LTD) 18.6月.1991(18.06.91) 特許請求の範囲、明細書中の化合物 I-3, I-4, XX, XXII を参照。 &EP 339358 A1 &JP 2-275878 A | 1, 15 |
| X | US 4822799 A (SANDOZ PHARM CORP) 18.4月.1989(18.04.89) 特許請求の範囲を参照。 &EP 327500 A2 &JP 1-272584 A | 1, 15 |
| X | EP 535548 A1 (KOWA CO LTD ; NISSAN CHEM IND LTD ; KYOWA KK ; NISSAN KAGAKU KOGYO KK) 7.4月.1993(07.04.93) 特許請求の範囲を参照。 &US 6162798 A &JP 6-329540 A | 1, 15 |
| A | US 6060480 A (ASAHI GLASS CO LTD ; YOSHITOMI PHARM IND KK ; GREEN CROSS CORP ; YOSHITOMI SEIYAKU KK) 9.5月.2000(09.05.00) 特許請求の範囲、明細書第7頁第9欄第17～24行を参照。 &EP 920866 A1 &WO 98/8514 A1 | 1-15, 17-19 |
| (以下、C欄の続きにも文献が記載されている。) | | |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | Davaille, Julien, et.al., Antiproliferative properties of Sphingosine 1-Phosphate in human hepatic myofibroblasts. The Journal of Biological Chemistry. November 2000, vol.275, No.44, p.34628-34633. | 20-25 |

<調査の対象について>

請求の範囲20～25は、「スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗作用」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする線維症の治療薬に関するものである。そして、請求の範囲20～25は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、「スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗作用を有する化合物」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲20～25は、PCT6条における明確性の要件も欠いている。

よって、請求の範囲20～25についての調査は、スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗作用と線維症との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求の範囲1～14に特定されている化合物を有効成分とする繊維症治療剤について行った。